

10/530482#2
PCT/JP03/12985
Rec'd PCT/PTO 06 APR 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

06.11.03

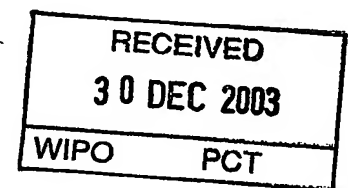
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 2 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 7 8 8 1 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 7 8 8 1 1]

出 願 人 日 産 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

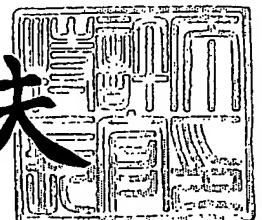


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 2 月 1 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 1 0 3 2 9 4

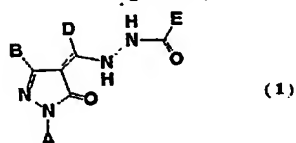
【書類名】 特許願
【整理番号】 4550000
【提出日】 平成15年 7月24日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D231/02
【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質
 科学研究所内
 【氏名】 宮地 克明
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
 生物科学研究所内
 【氏名】 石綿 紀久
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
 生物科学研究所内
 【氏名】 中村 隆典
【特許出願人】
 【識別番号】 000003986
 【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社
 【代表者】 藤本 修一郎
 【電話番号】 047-465-1120
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2002-296468
 【出願日】 平成14年10月 9日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005212
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

式(1)

【化1】

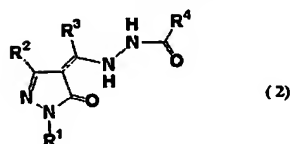


【式中、Aは、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、Bは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、Dは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、EはC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、NG¹G²（式中、G¹及びG²はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又はX(CYZ)_nCO₂H（式中、XはCH₂、O、S又はNG³（G³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ホルミル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、Y及びZはそれぞれ独立に、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を意味し、nは0、1、2又は3を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。】で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項2】

式(2)

【化2】



【式中、R¹は、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R⁴はC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、ニトロ基又はNR⁵R⁶（式中、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。】で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項3】

R⁴が、水酸基で置換されたC₂₋₁₄アリール基である請求項2記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項4】

R^4 が、 NR^5R^6 （式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）で置換された C_{2-14} アリール基である請求項2記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

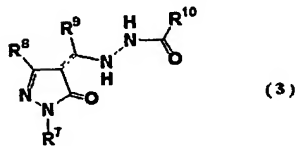
【請求項5】

R^4 が、ニトロ基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項2記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項6】

式(3)

【化3】



【式中、 R^7 は、 C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、 R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^{10} は C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基又は $X(CYZ)_nCO_2H$ （式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は N 、 R^{11} （ R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。】で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項7】

R^{10} が、カルボキシ基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項6記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項8】

R^{10} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ （式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} （ R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。）で置換された C_{2-14} アリール基である請求項6記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項9】

R^{10} が、スルホン酸基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項6記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項10】

R^{10} が、ホスホン酸基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項6記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 11】

R^{10} が、テトラゾール基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 6 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 12】

R^{10} が、カルボアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 6 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

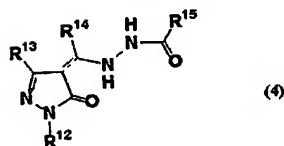
【請求項 13】

R^{10} が、スルホアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 6 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 14】

式 (4)

【化 4】



[式中、 R^{12} は、 C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、 R^{13} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^{15} は C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基並びにカルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基及び $X(CYZ)_nCO_2H$ （式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} （ R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は 0、1、2 又は 3 を意味する。）から選ばれる置換基で置換されている。）を意味する。] で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 15】

R^{15} が、水酸基及びカルボキシ基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 14 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 16】

R^{15} が、アミノ基及びカルボキシ基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 14 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 17】

R^{15} が、ニトロ基及びハロゲン原子より選ばれる置換基並びにカルボキシ基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 14 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 18】

請求項 1 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 19】

請求項 2 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 20】

請求項 3 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 21】

請求項 4 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 22】

請求項 5 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 23】

請求項 6 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 24】

請求項 7 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 25】

請求項 8 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 26】

請求項 9 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 27】

請求項 10 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 28】

請求項 11 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 29】

請求項 12 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 30】

請求項 13 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 31】

請求項 14 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 32】

請求項 15 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 33】

請求項 16 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 34】

請求項 17 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 35】

請求項 18、請求項 19、請求項 20、請求項 21、請求項 22、請求項 23、請求項 24、請求項 25、請求項 26、請求項 27、請求項 28、請求項 29、請求項 30、請求項 31、請求項 32、請求項 33 又は請求項 34 に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬。

【請求項 36】

請求項 18、請求項 19、請求項 20、請求項 21、請求項 22、請求項 23、請求項 24、請求項 25、請求項 26、請求項 27、請求項 28、請求項 29、請求項 30、請求項 31、請求項 32、請求項 33 又は請求項 34 に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピラゾロン化合物及びトロンボポエチンレセプター活性化剤

【技術分野】

【0001】

本発明はトロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を有することによりトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものである。具体的には例えば造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進し、血小板増多作用を示しうる化合物あるいは血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進し血管新生療法に用いたり、抗動脈硬化作用を示しうる化合物を構成成分とする医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

トロンボポエチンは332個のアミノ酸からなるサイトカインであり、レセプターを介して造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化、増殖を刺激することにより血小板産生を亢進することから血液疾患の病態に対する薬剤として期待されている。また最近では、血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進することが報告され、血管新生療法や抗動脈硬化、心血管イベント抑制などが期待されている。(例えば、非特許文献1、非特許文献2及び非特許文献3参照。)

【0003】

現在までにトロンボポエチンレセプターを介して血小板産生を調節する生理活性物質としては、トロンボポエチンそのもののほか、トロンボポエチンレセプターに親和性を有する低分子ペプチドが知られている。(例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3及び特許文献4参照。)

【0004】

ペプチド誘導体ではない低分子化合物でトロンボポエチンレセプターを介して血小板産生を促進する化合物の探索も試みられており、トロンボポエチンレセプターに親和性のある低分子化合物の報告がなされている(例えば、特許文献5～特許文献22参照。)

- 1) 北陸製薬より出願されている1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体(特許文献5、6)
 - 2) 塩野義製薬より出願されている特許の国際公開公報(特許文献7～10)
 - 3) スミスクライン ビーチャム(Smithkline Beecham Corp)より出願されている特許の国際公開公報(特許文献11～19)
 - 4) 鳥居薬品より出願されている国内公報(特許文献20)
 - 5) Roche Diagnostics GmbH より出願されている国際公開公報(特許文献21)
 - 6) 山之内製薬より出願されている国際公開公報(特許文献22)
- 又、ピラゾロン化合物については、いくつかの報告例が知られている(例えば特許文献1～4及び非特許文献4～13。)

【0005】

- 【特許文献1】特開平10-72492号公報
- 【特許文献2】国際公開第96/40750号パンフレット
- 【特許文献3】国際公開第96/40189号パンフレット
- 【特許文献4】国際公開第98/25965号パンフレット
- 【特許文献5】特開平11-1477号公報
- 【特許文献6】特開平11-152276号公報
- 【特許文献7】国際公開第01/07423号パンフレット
- 【特許文献8】国際公開第01/53267号パンフレット
- 【特許文献9】国際公開第02/059099号パンフレット
- 【特許文献10】国際公開第02/059100号パンフレット
- 【特許文献11】国際公開第00/35446号パンフレット
- 【特許文献12】国際公開第00/66112号パンフレット
- 【特許文献13】国際公開第01/34585号パンフレット

- 【特許文献 14】 国際公開第01/17349号パンフレット
- 【特許文献 15】 国際公開第01/39773号パンフレット
- 【特許文献 16】 国際公開第01/21180号パンフレット
- 【特許文献 17】 国際公開第01/89457号パンフレット
- 【特許文献 18】 国際公開第02/49413号パンフレット
- 【特許文献 19】 国際公開第02/085343号パンフレット
- 【特許文献 20】 特開2001-97948号公報
- 【特許文献 21】 国際公開第99/11262号パンフレット
- 【特許文献 22】 国際公開第02/06275号パンフレット
- 【非特許文献 1】 Microvasc Res 1999 :58, p.108-113
- 【非特許文献 2】 Circ Res 1999:84, p.785-796
- 【非特許文献 3】 Blood 2001:98, p.71a
- 【非特許文献 4】 Huaxue Xuebao(2001), 59(9) p.1495-1501
- 【非特許文献 5】 Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal Organic Chemistry(2000), 30(7) p.1265-1271
- 【非特許文献 6】 Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal Organic Chemistry(2002), 32(4) p.739-751
- 【非特許文献 7】 Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal Organic Chemistry(2002), 32(5) p.903-912
- 【非特許文献 8】 Jiegou Huaxue (2002), 21(5) p.553-556
- 【非特許文献 9】 Polyhedron(1997), 16(11) p.1825-29
- 【非特許文献 10】 Arzneim-Forsch(1969), 19(10) p.1721-3
- 【非特許文献 11】 Structural Chemistry(1999), 10(2), 105-119
- 【非特許文献 12】 Chemical Sciences(1996), 51(9), 1240-1244
- 【非特許文献 13】 Chemical Sciences(1997), 52(2), 237-242

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

トロンボポエチンやトロンボポエチンレセプターに親和性を有する低分子ペプチドは、消化管で容易に分解されてしまう可能性が高く、通常、経口投与は困難であり、トロンボポエチンそのものには抗トロンボポエチン抗体の出現が報告されている。

【0007】

又、ペプチド誘導体ではない低分子化合物は、経口投与が可能である可能性が高いものの、未だ実用可能な薬剤が上市されるに至っていない。

【0008】

そのため、優れたトロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有し、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬となり、且つ経口投与も可能な低分子化合物が望まれていた。具体的には例えば造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進し、血小板増多剤、あるいは他の血球系細胞増多剤となりうる低分子化合物、あるいは血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進し血管新生療法に用いたり、動脈硬化を予防・治療する薬剤となりうる低分子化合物が望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らはトロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有する低分子化合物を見出すべく、鋭意検討したところ本発明化合物に、高い親和性及びアゴニスト作用を有することを見出し、これにより巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進しきわめて高い血小板増多作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

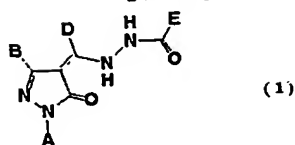
【0010】

即ち、本発明は式(1)

式(1)

【0011】

【化5】

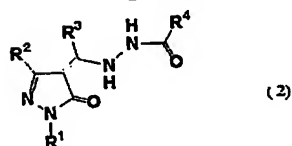


【0012】

【式中、Aは、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、Bは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、Dは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、EはC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、NG¹G²（式中、G¹及びG²はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又はX(CYZ)_nCO₂H（式中、XはCH₂、O、S又はNG³（G³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ホルミル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、Y及びZはそれぞれ独立に、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を意味し、nは0、1、2又は3を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。】で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するものであり、またトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものであり、又、式(2)

【0013】

【化6】



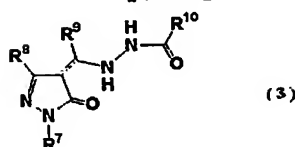
【0014】

【式中、R¹は、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R⁴はC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、ニトロ基又はNR⁵R⁶（式中、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味する。】で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するものであり、又、式(2)

るものであり、またトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものであり、又、式(3)

【0015】

【化7】

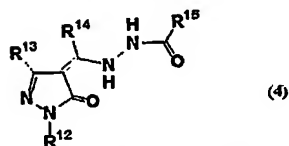


【0016】

[式中、 R^7 は、 C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、 R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^{10} は C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基又は $X(CYZ)_nCO_2H$ （式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は N 、 R^{11} （ R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。]で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するものであり、またトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものであり、又、式(4)

【0017】

【化8】



【0018】

[式中、 R^{12} は、 C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、 R^{13} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換さ

れたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R^{1 5}はC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基並びにカルボキシル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基及びX (C Y Z)_nCO₂H（式中、XはCH₂、O、S又はNR^{1 6}（R^{1 6}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ホルミル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、Y及びZはそれぞれ独立に、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を意味し、nは0、1、2又は3を意味する。）から選ばれる置換基で置換されている。）を意味する。）で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するものであり、またトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものである。

【0019】

尚、国際公開第99/11262号パンフレット（特許文献21）、国際公開第01/34585号パンフレット（特許文献13）及び国際公開第02/49413号パンフレット（特許文献18）には、血小板増多作用を有するピラゾロン化合物についての記載がなされているが、本願発明のピラゾロン化合物についての具体的な記載はなされておらず、又、本願発明化合物は、国際公開第99/11262号パンフレット（特許文献21）、国際公開第01/34585号パンフレット（特許文献13）及び国際公開第02/49413号パンフレット（特許文献18）の記載からは予測できない高い活性を示した。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0021】

尚、本発明中「n」はノルマルを「i」はイソを「s」はセカンダリーを「t」はターシャリーを「c」はシクロを「o」はオルトを「m」はメタを「p」はパラを意味し、「Ph」はフェニル、「Py」はピリジル、「Naphthyl」はナフチル、「Me」はメチル、「Et」はエチル、「Pr」はプロピル、「Bu」はブチルを意味する。

【0022】

まず、置換基A、B、D、E、G¹、G²、G³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵及びR¹⁶の各置換基における語句について説明する。

【0023】

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

【0024】

C₁₋₃アルキル基としては、直鎖、分枝又はC₃シクロアルキル基を含んでいてもよく、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びc-プロピル等が挙げられ、C₁₋₆アルキル基としては、直鎖、分枝又はC₃₋₆シクロアルキル基を含んでいてもよく、上記に加え、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-

n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル等が挙げられる。

【0025】

C₂₋₁₄アリール基としては、環構成原子としてヘテロ原子を含まないC₆₋₁₄アリール基及びC₂₋₉芳香族系複素環基が含まれるが、C₂₋₉芳香族系複素環基には、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が1～3原子単独もしくは組み合わせて含むことができる5～7員環までのC₂₋₆単環式複素環基及び構成原子数が8～10までのC₅₋₉縮合二環式複素環基が含まれる。

【0026】

ヘテロ原子を含まないC₆₋₁₄アリール基としては、フェニル基、1-インデニル基、2-インデニル基、3-インデニル基、4-インデニル基、5-インデニル基、6-インデニル基、7-インデニル基、 α -ナフチル基、 β -ナフチル基、1-テトラヒドロナフチル基、2-テトラヒドロナフチル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒドロナフチル基、o-ビフェニリル基、m-ビフェニリル基、p-ビフェニリル基、1-アントリル基、2-アントリル基、9-アントリル基、1-フェナントリル基、2-フェナントリル基、3-フェナントリル基、4-フェナントリル基及び9-フェナントリル基等が挙げられる。

【0027】

5～7員環までのC₂₋₆単環式複素環基としては、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-ピラニル基、3-ピラニル基、4-ピラニル基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-1,3,4-オキサジアゾリル基、2-1,3,4-チアジアゾリル基、3-1,2,4-オキサジアゾリル基、5-1,2,4-オキサジアゾリル基、3-1,2,4-チアジアゾリル基、5-1,2,4-チアジアゾリル基、3-1,2,5-オキサジアゾリル基及び3-1,2,5-チアジアゾリル基等が挙げられる。

【0028】

構成原子数が8～10までのC₅₋₉縮合二環式複素環基としては、2-ベンゾフラニル基、3-ベンゾフラニル基、4-ベンゾフラニル基、5-ベンゾフラニル基、6-ベンゾフラニル基、7-ベンゾフラニル基、1-イソベンゾフラニル基、4-イソベンゾフラニル基、5-イソベンゾフラニル基、2-ベンゾチエニル基、3-ベンゾチエニル基、4-ベンゾチエニル基、5-ベンゾチエニル基、6-ベンゾチエニル基、7-ベンゾチエニル基、1-イソベンゾチエニル基、4-イソベンゾチエニル基、5-イソベンゾチエニル基、2-クロメニル基、3-クロメニル基、4-クロメニル基、5-クロメニル基、6-クロメニル基、7-クロメニル基、8-クロメニル基、1-インドリジニル基、2-インドリジニル基、3-インドリジニル基、5-インドリジニル基、6-インドリジニル基、7-インドリジニル基、8-インドリジニル基、1-イソインドリル基、2-イソインドリル基、3-イソインドリル基、4-イソインドリル基、5-イソインドリル基、6-イソインドリル基、7-イソインドリル基、8-イソインドリル基等が挙げられる。

ル基、4-イソインドリル基、5-イソインドリル基、1-インドリル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、5-インドリル基、6-インドリル基、7-インドリル基、1-インダゾリル基、2-インダゾリル基、3-インダゾリル基、4-インダゾリル基、5-インダゾリル基、6-インダゾリル基、7-インダゾリル基、1-ブリニル基、2-ブリニル基、3-ブリニル基、6-ブリニル基、7-ブリニル基、8-ブリニル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基、1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基、1-フタラジニル基、5-フタラジニル基、6-フタラジニル基、1-2、7-ナフチリジニル基、3-2、7-ナフチリジニル基、4-2、7-ナフチリジニル基、1-2、6-ナフチリジニル基、3-2、6-ナフチリジニル基、4-2、6-ナフチリジニル基、2-1、8-ナフチリジニル基、3-1、8-ナフチリジニル基、4-1、8-ナフチリジニル基、2-1、7-ナフチリジニル基、3-1、7-ナフチリジニル基、4-1、7-ナフチリジニル基、5-1、7-ナフチリジニル基、6-1、7-ナフチリジニル基、8-1、7-ナフチリジニル基、2-1、6-ナフチリジニル基、3-1、6-ナフチリジニル基、4-1、6-ナフチリジニル基、5-1、6-ナフチリジニル基、7-1、6-ナフチリジニル基、8-1、6-ナフチリジニル基、2-1、5-ナフチリジニル基、3-1、5-ナフチリジニル基、4-1、5-ナフチリジニル基、6-1、5-ナフチリジニル基、7-1、5-ナフチリジニル基、8-1、5-ナフチリジニル基、2-キノキサリニル基、5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、2-キナゾリニル基、4-キナゾリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基、3-シンノリニル基、4-シンノリニル基、5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基、2-プテリジニル基、4-プテリジニル基、6-プテリジニル基及び7-プテリジニル基等が挙げられる。

【0029】

フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基としては、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基等が挙げられる。

【0030】

C_{1-6} アルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、 n -プロピルカルボニル、 i -プロピルカルボニル、 n -ブチルカルボニル、 i -ブチルカルボニル、 s -ブチルカルボニル、 t -ブチルカルボニル、 n -ペンチルカルボニル、1-メチル- n -ブチルカルボニル、2-メチル- n -ブチルカルボニル、3-メチル- n -ブチルカルボニル、1,1-ジメチル- n -プロピルカルボニル、1,2-ジメチル- n -プロピルカルボニル、2,2-ジメチル- n -プロピルカルボニル、1-エチル- n -プロピルカルボニル、 n -ヘキシルカルボニル、1-メチル- n -ペンチルカルボニル、2-メチル- n -ペンチルカルボニル、3-メチル- n -ペンチルカルボニル、4-メチル- n -ペンチルカルボニル、1,1-ジメチル- n -ブチルカルボニル、1,2-ジメチル- n -ブチルカルボニル、1,3-ジメチル- n -ブチルカルボニル、2,2-ジメチル- n -ブチルカルボニル、2,3-ジメチル- n -ブチルカルボニル、3,3-ジメチル- n -ブチルカルボニル、1-エチル- n -ブチルカルボニル、2-エチル- n -ブチルカルボニル、1,1,2-トリメチル- n -プロピルカルボニル、1,2,2-トリメチル- n -プロピルカルボニル、1-エチル-1-メチル- n -プロピルカルボニル及び1-エチル-2-メチル- n -プロピルカルボニル等が挙げられる。

【0031】

C_{1-6} アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -プロポキシカルボニル、 i -プロポキシカルボニル、 n -ブトキシカルボニル、 i -ブトキシカルボニル、 s -ブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、 n -ペンチルオキシカルボニル、1-メチル- n -ブトキシカルボニル、2-メチル- n -ブトキシカルボニル、3-メチル- n -ブトキシカルボニル、1,1-ジメチル- n -プロポキシカルボニル、1,2-ジメチル- n -プロポキシカルボニル、2,2-ジメチル- n -プロポキシカルボニル、1-エチル- n -プロポキシカルボニル

ル、*n*-ヘキシロキシカルボニル、1-メチル-*n*-ペンチロキシカルボニル、2-メチル-*n*-ペンチロキシカルボニル、3-メチル-*n*-ペンチロキシカルボニル、4-メチル-*n*-ペンチロキシカルボニル、1,1-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、2,2-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、2,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、3,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1-エチル-*n*-ブトキシカルボニル、2-エチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,1,2-トリメチル-*n*-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-*n*-プロポキシカルボニル、1-エチル-1-メチル-*n*-プロポキシカルボニル及び1-エチル-2-メチル-*n*-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0032】

置換基A、 R^1 、 R^7 及び R^{12} の好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で任意に置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）、ピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）、キノリル基（2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基）及びイソキノリル基（1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基）が挙げられる。

【0033】

置換基： $C_1 - 6$ アルキル基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換された $C_1 - 3$ アルキル基、ニトロ基、アミノ基、 $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基、水酸基、 $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基及び $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基。

【0034】

置換基A、 R^1 、 R^7 及び R^{12} の特に好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で任意に置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）及びピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）が挙げられる。

【0035】

置換基： $C_1 - 6$ アルキル基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換された $C_1 - 3$ アルキル基、ニトロ基、アミノ基、 $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基、水酸基、 $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基及び $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基。

【0036】

置換基A、 R^1 、 R^7 及び R^{12} の更に特に好ましい具体例としては、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3-*t*-ブチルフェニル基、4-*t*-ブチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3,4-ジトリフルオロメチルフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジヨードフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチル基及び2-ナフチル基などが挙げられる。

【0037】

置換基B、 R^2 、 R^8 及び R^{13} の好ましい具体例としては、水素、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、トリフルオロメチル基及びフェニル基が挙げられ、特に好ましい例としてはメチル基、エチル基及びトリフルオロメチル基が挙げられる。

【0038】

置換基D、 R^3 、 R^9 及び R^{14} の好ましい具体例としては、水素、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*c*-プロピル基及びフェニル基が挙げられ、特に好ましい例としては水素、メチル基及びエチル基が挙げられる。

【0039】

置換基 R^4 の好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）、ピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）、キノリル基（2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基）及びイソキノリル基（1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基）が挙げられる。

【0040】

置換基：水酸基、アミノ基及びニトロ基。

【0041】

置換基 R^4 の特に好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）及びピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）が挙げられる。

【0042】

置換基：水酸基、アミノ基及びニトロ基。

【0043】

置換基 R^{10} の好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）、ピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）、キノリル基（2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基）及びイソキノリル基（1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基）が挙げられる。

【0044】

置換基：カルボキシル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及びテトラゾール基。

【0045】

置換基 R^{10} の特に好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）及びピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）が挙げられる。

【0046】

置換基：カルボキシル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及びテトラゾール基。

【0047】

置換基 R^{15} の好ましい具体例としては、水酸基及びアミノ基から選ばれる置換基並びに下記に記載の置換基から選ばれる置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）、ピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）、キノリル基（2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基）及びイソ

キノリル基(1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基)が挙げられる。

【0048】

置換基:カルボキシル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及びテトラゾール基。

【0049】

置換基 R^{1-5} の特に好ましい具体例としては、水酸基及びアミノ基から選ばれる置換基並びに下記に記載の置換基から選ばれる置換基で置換されたフェニル基、チエニル基(2-チエニル基、3-チエニル基)、フリル基(2-フリル基、3-フリル基)、ピリダジニル基(3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基)及びピリジル基(2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基)が挙げられる。

【0050】

置換基:カルボキシル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及びテトラゾール基。

【0051】

本発明の、トロンボポエチンレセプター活性化剤、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬及び血小板増多剤に用いる好ましい化合物としては、以下に示すものが挙げられる。

【0052】

1) R^4 が、水酸基で置換された C_{2-14} アリール基である式(2)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0053】

2) R^4 が、 NR^5R^6 (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)で置換された C_{2-14} アリール基である式(2)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0054】

3) R^4 が、水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(2)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0055】

4) R^4 が、 NR^5R^6 (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(2)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0056】

5) R^4 が、水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(2)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0057】

6) R^4 が、 NR^5R^6 (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(2)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

。

【0058】

7) R^{10} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} (R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0059】

8) R^{10} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} (R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0060】

9) R^{10} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} (R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0061】

10) R^{10} がカルボキシ基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0062】

11) R^{10} がカルボキシ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0063】

12) R^{10} がカルボキシ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0064】

13) R^{10} がスルホン酸基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0065】

14) R^{10} がスルホン酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0066】

15) R^{10} がスルホン酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0067】

16) R^{10} がホスホン酸基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0068】

17) R^{10} がホスホン酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表

されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0069】

18) R^{10} がホスホン酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0070】

19) R^{10} がカルボアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0071】

20) R^{10} がカルボアミド基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0072】

21) R^{10} がカルボアミド基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0073】

22) R^{10} がスルホアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0074】

23) R^{10} がスルホアミド基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0075】

24) R^{10} がスルホアミド基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0076】

25) R^{10} がヒドロキシカルボアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0077】

26) R^{10} がヒドロキシカルボアミド基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0078】

27) R^{10} がヒドロキシカルボアミド基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0079】

28) R^{10} がヒドロキシスルホアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0080】

29) R^{10} がヒドロキシスルホアミド基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0081】

30) R^{10} がヒドロキシスルホアミド基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0082】

31) R^{10} がテトラゾール基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0083】

32) R^{10} がテトラゾール基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0084】

33) R^{10} がテトラゾール基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0085】

34) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及び水酸基で置換された C_{2-14} アリール基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0086】

35) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及び水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0087】

36) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及び水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0088】

37) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及びアミノ基で置換された C_{2-14} アリール基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0089】

38) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及びアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ

若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0090】

39) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及びアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0091】

40) R^{15} が、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子より選ばれる置換基並びにカルボキシル基で置換された C_{2-14} アリール基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0092】

41) R^{15} が、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子より選ばれる置換基並びにカルボキシル基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0093】

42) R^{15} が、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子より選ばれる置換基並びにカルボキシル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0094】

43) R^2 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基である1)、2)、3)、4)、5)又は6)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0095】

44) R^2 が C_{1-6} アルキル基である1)、2)、3)、4)、5)又は6)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0096】

45) R^2 が水素である1)、2)、3)、4)、5)又は6)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0097】

46) R^8 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基である7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)又は33)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0098】

47) R^8 が C_{1-6} アルキル基である7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)又は33)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0099】

48) R^8 が水素である7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)又は33)に記載の

ピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0100】

49) R^{13} がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基である 34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41) 又は 42) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0101】

50) R^{13} が C_{1-6} アルキル基である 34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41) 又は 42) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0102】

51) R^{13} が水素である 34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41) 又は 42) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0103】

52) R^3 が水素原子である 1)、2)、3)、4)、5)、6)、43)、44) 又は 45) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0104】

53) R^3 が C_{1-6} アルキル基である 1)、2)、3)、4)、5)、6)、43)、44) 又は 45) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0105】

54) R^9 が水素原子である 7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)、33)、46)、47) 又は 48) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0106】

55) R^9 が C_{1-6} アルキル基である 7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)、33)、46)、47) 又は 48) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0107】

56) R^{14} が水素原子である 34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41)、42)、49)、50) 又は 51) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0108】

57) R^{14} が C_{1-6} アルキル基である 34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41)、42)、49)、50) 又は 51) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0109】

58) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0110】

59) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0111】

60) R^1 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0112】

61) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0113】

62) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0114】

63) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0115】

64) R^{12} が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0116】

65) R^{12} が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0117】

66) R^{12} が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0118】

67) R^1 がハロゲン原子で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0119】

68) R^1 がハロゲン原子で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0120】

69) R^1 がハロゲン原子で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0121】

70) R^7 がハロゲン原子で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0122】

71) R^7 がハロゲン原子で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0123】

72) R^7 がハロゲン原子で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である

54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0124】

73) $R^{1,2}$ がハロゲン原子で置換された C_{2-14} アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0125】

74) $R^{1,2}$ がハロゲン原子で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0126】

75) $R^{1,2}$ がハロゲン原子で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0127】

76) R^1 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0128】

77) R^1 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0129】

78) R^1 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0130】

79) R^7 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0131】

80) R^7 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0132】

81) R^7 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0133】

82) $R^{1,2}$ がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0134】

83) $R^{1,2}$ がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0135】

84) $R^{1,2}$ がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0136】

85) R^1 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0137】

86) R^1 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0138】

87) R^1 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0139】

88) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0140】

89) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0141】

90) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0142】

91) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0143】

92) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0144】

93) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0145】

94) R^1 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0146】

95) R^1 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0147】

96) R^1 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0148】

97) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換された $C_2 - 14$ アリール

基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0149】

98) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0150】

99) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0151】

100) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0152】

101) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0153】

102) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0154】

103) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0155】

104) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0156】

105) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0157】

106) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0158】

107) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0159】

108) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0160】

109) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0161】

110) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0162】

111) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0163】

112) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0164】

113) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0165】

114) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0166】

115) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0167】

116) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0168】

117) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0169】

118) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0170】

119) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0171】

120) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0172】

121) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0173】

122) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたフェニル基又はピリジル基で

ある 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0174】

123) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0175】

124) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0176】

125) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0177】

126) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0178】

127) R^{12} が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0179】

128) R^{12} が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0180】

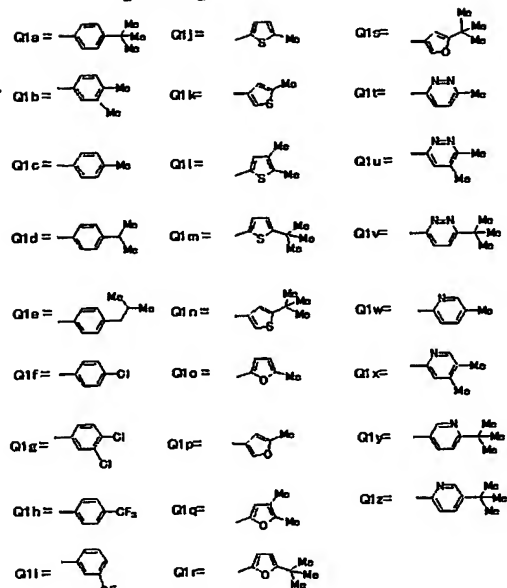
129) R^{12} が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0181】

130) R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が以下に示す第 1 表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第 1 表における記号は以下の置換基を示す。

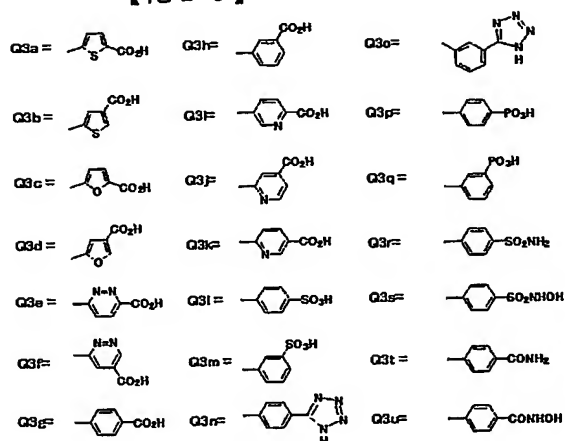
【0182】

【化9】



【0183】

【化10】



【0184】

第1表

番号	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
1	Q1a	H	H	Q3a
2	Q1a	H	H	Q3b
3	Q1a	H	H	Q3c
4	Q1a	H	H	Q3d
5	Q1a	H	H	Q3e
6	Q1a	H	H	Q3f
7	Q1a	H	H	Q3g
8	Q1a	H	H	Q3h
9	Q1a	H	H	Q3i
10	Q1a	H	H	Q3j
11	Q1a	H	H	Q3k
12	Q1a	H	H	Q3l
13	Q1a	H	H	Q3m
14	Q1a	H	H	Q3n

15	Q1a	H	H	Q3o
16	Q1a	H	H	Q3p
17	Q1a	H	H	Q3q
18	Q1a	H	Me	Q3a
19	Q1a	H	Me	Q3b
20	Q1a	H	Me	Q3c
21	Q1a	H	Me	Q3d
22	Q1a	H	Me	Q3e
23	Q1a	H	Me	Q3f
24	Q1a	H	Me	Q3g
25	Q1a	H	Me	Q3h
26	Q1a	H	Me	Q3i
27	Q1a	H	Me	Q3j
28	Q1a	H	Me	Q3k
29	Q1a	H	Me	Q3l
30	Q1a	H	Me	Q3m
31	Q1a	H	Me	Q3n
32	Q1a	H	Me	Q3o
33	Q1a	H	Me	Q3p
34	Q1a	H	Me	Q3q
35	Q1a	Me	H	Q3a
36	Q1a	Me	H	Q3b
37	Q1a	Me	H	Q3c
38	Q1a	Me	H	Q3d
39	Q1a	Me	H	Q3e
40	Q1a	Me	H	Q3f
41	Q1a	Me	H	Q3g
42	Q1a	Me	H	Q3h
43	Q1a	Me	H	Q3i
44	Q1a	Me	H	Q3j
45	Q1a	Me	H	Q3k
46	Q1a	Me	H	Q3l
47	Q1a	Me	H	Q3m
48	Q1a	Me	H	Q3n
49	Q1a	Me	H	Q3o
50	Q1a	Me	H	Q3p
51	Q1a	Me	H	Q3q
52	Q1a	Me	Me	Q3a
53	Q1a	Me	Me	Q3b
54	Q1a	Me	Me	Q3c
55	Q1a	Me	Me	Q3d
56	Q1a	Me	Me	Q3e
57	Q1a	Me	Me	Q3f
58	Q1a	Me	Me	Q3g
59	Q1a	Me	Me	Q3h
60	Q1a	Me	Me	Q3i
61	Q1a	Me	Me	Q3j
62	Q1a	Me	Me	Q3k
63	Q1a	Me	Me	Q3l
64	Q1a	Me	Me	Q3m

65	Q1a	Me	Me	Q3n
66	Q1a	Me	Me	Q3o
67	Q1a	Me	Me	Q3p
68	Q1a	Me	Me	Q3q
69	Q1a	CF3	H	Q3a
70	Q1a	CF3	H	Q3b
71	Q1a	CF3	H	Q3c
72	Q1a	CF3	H	Q3d
73	Q1a	CF3	H	Q3e
74	Q1a	CF3	H	Q3f
75	Q1a	CF3	H	Q3g
76	Q1a	CF3	H	Q3h
77	Q1a	CF3	H	Q3i
78	Q1a	CF3	H	Q3j
79	Q1a	CF3	H	Q3k
80	Q1a	CF3	H	Q3l
81	Q1a	CF3	H	Q3m
82	Q1a	CF3	H	Q3n
83	Q1a	CF3	H	Q3o
84	Q1a	CF3	H	Q3p
85	Q1a	CF3	H	Q3q
86	Q1a	CF3	Me	Q3a
87	Q1a	CF3	Me	Q3b
88	Q1a	CF3	Me	Q3c
89	Q1a	CF3	Me	Q3d
90	Q1a	CF3	Me	Q3e
91	Q1a	CF3	Me	Q3f
92	Q1a	CF3	Me	Q3g
93	Q1a	CF3	Me	Q3h
94	Q1a	CF3	Me	Q3i
95	Q1a	CF3	Me	Q3j
96	Q1a	CF3	Me	Q3k
97	Q1a	CF3	Me	Q3l
98	Q1a	CF3	Me	Q3m
99	Q1a	CF3	Me	Q3n
100	Q1a	CF3	Me	Q3o
101	Q1a	CF3	Me	Q3p
102	Q1a	CF3	Me	Q3q
103	Q1b	H	H	Q3a
104	Q1b	H	H	Q3b
105	Q1b	H	H	Q3c
106	Q1b	H	H	Q3d
107	Q1b	H	H	Q3e
108	Q1b	H	H	Q3f
109	Q1b	H	H	Q3g
110	Q1b	H	H	Q3h
111	Q1b	H	H	Q3i
112	Q1b	H	H	Q3j
113	Q1b	H	H	Q3k
114	Q1b	H	H	Q3l

115	Q1b	H	H	Q3m
116	Q1b	H	H	Q3n
117	Q1b	H	H	Q3o
118	Q1b	H	H	Q3p
119	Q1b	H	H	Q3q
120	Q1b	H	Me	Q3a
121	Q1b	H	Me	Q3b
122	Q1b	H	Me	Q3c
123	Q1b	H	Me	Q3d
124	Q1b	H	Me	Q3e
125	Q1b	H	Me	Q3f
126	Q1b	H	Me	Q3g
127	Q1b	H	Me	Q3h
128	Q1b	H	Me	Q3i
129	Q1b	H	Me	Q3j
130	Q1b	H	Me	Q3k
131	Q1b	H	Me	Q3l
132	Q1b	H	Me	Q3m
133	Q1b	H	Me	Q3n
134	Q1b	H	Me	Q3o
135	Q1b	H	Me	Q3p
136	Q1b	H	Me	Q3q
137	Q1b	Me	H	Q3a
138	Q1b	Me	H	Q3b
139	Q1b	Me	H	Q3c
140	Q1b	Me	H	Q3d
141	Q1b	Me	H	Q3e
142	Q1b	Me	H	Q3f
143	Q1b	Me	H	Q3g
144	Q1b	Me	H	Q3h
145	Q1b	Me	H	Q3i
146	Q1b	Me	H	Q3j
147	Q1b	Me	H	Q3k
148	Q1b	Me	H	Q3l
149	Q1b	Me	H	Q3m
150	Q1b	Me	H	Q3n
151	Q1b	Me	H	Q3o
152	Q1b	Me	H	Q3p
153	Q1b	Me	H	Q3q
154	Q1b	Me	Me	Q3a
155	Q1b	Me	Me	Q3b
156	Q1b	Me	Me	Q3c
157	Q1b	Me	Me	Q3d
158	Q1b	Me	Me	Q3e
159	Q1b	Me	Me	Q3f
160	Q1b	Me	Me	Q3g
161	Q1b	Me	Me	Q3h
162	Q1b	Me	Me	Q3i
163	Q1b	Me	Me	Q3j
164	Q1b	Me	Me	Q3k

165	Q1b	Me	Me	Q3l
166	Q1b	Me	Me	Q3m
167	Q1b	Me	Me	Q3n
168	Q1b	Me	Me	Q3o
169	Q1b	Me	Me	Q3p
170	Q1b	Me	Me	Q3q
171	Q1b	CF3	H	Q3a
172	Q1b	CF3	H	Q3b
173	Q1b	CF3	H	Q3c
174	Q1b	CF3	H	Q3d
175	Q1b	CF3	H	Q3e
176	Q1b	CF3	H	Q3f
177	Q1b	CF3	H	Q3g
178	Q1b	CF3	H	Q3h
179	Q1b	CF3	H	Q3i
180	Q1b	CF3	H	Q3j
181	Q1b	CF3	H	Q3k
182	Q1b	CF3	H	Q3l
183	Q1b	CF3	H	Q3m
184	Q1b	CF3	H	Q3n
185	Q1b	CF3	H	Q3o
186	Q1b	CF3	H	Q3p
187	Q1b	CF3	H	Q3q
188	Q1b	CF3	Me	Q3a
189	Q1b	CF3	Me	Q3b
190	Q1b	CF3	Me	Q3c
191	Q1b	CF3	Me	Q3d
192	Q1b	CF3	Me	Q3e
193	Q1b	CF3	Me	Q3f
194	Q1b	CF3	Me	Q3g
195	Q1b	CF3	Me	Q3h
196	Q1b	CF3	Me	Q3i
197	Q1b	CF3	Me	Q3j
198	Q1b	CF3	Me	Q3k
199	Q1b	CF3	Me	Q3l
200	Q1b	CF3	Me	Q3m
201	Q1b	CF3	Me	Q3n
202	Q1b	CF3	Me	Q3o
203	Q1b	CF3	Me	Q3p
204	Q1b	CF3	Me	Q3q
205	Q1c	H	H	Q3a
206	Q1c	H	H	Q3b
207	Q1c	H	H	Q3c
208	Q1c	H	H	Q3d
209	Q1c	H	H	Q3e
210	Q1c	H	H	Q3f
211	Q1c	H	H	Q3g
212	Q1c	H	H	Q3h
213	Q1c	H	H	Q3i
214	Q1c	H	H	Q3j

215	Q1c	H	H	Q3k
216	Q1c	H	H	Q3l
217	Q1c	H	H	Q3m
218	Q1c	H	H	Q3n
219	Q1c	H	H	Q3o
220	Q1c	H	H	Q3p
221	Q1c	H	H	Q3q
222	Q1c	H	Me	Q3a
223	Q1c	H	Me	Q3b
224	Q1c	H	Me	Q3c
225	Q1c	H	Me	Q3d
226	Q1c	H	Me	Q3e
227	Q1c	H	Me	Q3f
228	Q1c	H	Me	Q3g
229	Q1c	H	Me	Q3h
230	Q1c	H	Me	Q3i
231	Q1c	H	Me	Q3j
232	Q1c	H	Me	Q3k
233	Q1c	H	Me	Q3l
234	Q1c	H	Me	Q3m
235	Q1c	H	Me	Q3n
236	Q1c	H	Me	Q3o
237	Q1c	H	Me	Q3p
238	Q1c	H	Me	Q3q
239	Q1c	Me	H	Q3a
240	Q1c	Me	H	Q3b
241	Q1c	Me	H	Q3c
242	Q1c	Me	H	Q3d
243	Q1c	Me	H	Q3e
244	Q1c	Me	H	Q3f
245	Q1c	Me	H	Q3g
246	Q1c	Me	H	Q3h
247	Q1c	Me	H	Q3i
248	Q1c	Me	H	Q3j
249	Q1c	Me	H	Q3k
250	Q1c	Me	H	Q3l
251	Q1c	Me	H	Q3m
252	Q1c	Me	H	Q3n
253	Q1c	Me	H	Q3o
254	Q1c	Me	H	Q3p
255	Q1c	Me	H	Q3q
256	Q1c	Me	Me	Q3a
257	Q1c	Me	Me	Q3b
258	Q1c	Me	Me	Q3c
259	Q1c	Me	Me	Q3d
260	Q1c	Me	Me	Q3e
261	Q1c	Me	Me	Q3f
262	Q1c	Me	Me	Q3g
263	Q1c	Me	Me	Q3h
264	Q1c	Me	Me	Q3i

265	Q1c	Me	Me	Q3j
266	Q1c	Me	Me	Q3k
267	Q1c	Me	Me	Q3l
268	Q1c	Me	Me	Q3m
269	Q1c	Me	Me	Q3n
270	Q1c	Me	Me	Q3o
271	Q1c	Me	Me	Q3p
272	Q1c	Me	Me	Q3q
273	Q1c	CF3	H	Q3a
274	Q1c	CF3	H	Q3b
275	Q1c	CF3	H	Q3c
276	Q1c	CF3	H	Q3d
277	Q1c	CF3	H	Q3e
278	Q1c	CF3	H	Q3f
279	Q1c	CF3	H	Q3g
280	Q1c	CF3	H	Q3h
281	Q1c	CF3	H	Q3i
282	Q1c	CF3	H	Q3j
283	Q1c	CF3	H	Q3k
284	Q1c	CF3	H	Q3l
285	Q1c	CF3	H	Q3m
286	Q1c	CF3	H	Q3n
287	Q1c	CF3	H	Q3o
288	Q1c	CF3	H	Q3p
289	Q1c	CF3	H	Q3q
290	Q1c	CF3	Me	Q3a
291	Q1c	CF3	Me	Q3b
292	Q1c	CF3	Me	Q3c
293	Q1c	CF3	Me	Q3d
294	Q1c	CF3	Me	Q3e
295	Q1c	CF3	Me	Q3f
296	Q1c	CF3	Me	Q3g
297	Q1c	CF3	Me	Q3h
298	Q1c	CF3	Me	Q3i
299	Q1c	CF3	Me	Q3j
300	Q1c	CF3	Me	Q3k
301	Q1c	CF3	Me	Q3l
302	Q1c	CF3	Me	Q3m
303	Q1c	CF3	Me	Q3n
304	Q1c	CF3	Me	Q3o
305	Q1c	CF3	Me	Q3p
306	Q1c	CF3	Me	Q3q
307	Q1d	H	H	Q3a
308	Q1d	H	H	Q3b
309	Q1d	H	H	Q3c
310	Q1d	H	H	Q3d
311	Q1d	H	H	Q3e
312	Q1d	H	H	Q3f
313	Q1d	H	H	Q3g
314	Q1d	H	H	Q3h

315	Q1d	H	H	Q3i
316	Q1d	H	H	Q3j
317	Q1d	H	H	Q3k
318	Q1d	H	H	Q3l
319	Q1d	H	H	Q3m
320	Q1d	H	H	Q3n
321	Q1d	H	H	Q3o
322	Q1d	H	H	Q3p
323	Q1d	H	H	Q3q
324	Q1d	H	Me	Q3a
325	Q1d	H	Me	Q3b
326	Q1d	H	Me	Q3c
327	Q1d	H	Me	Q3d
328	Q1d	H	Me	Q3e
329	Q1d	H	Me	Q3f
330	Q1d	H	Me	Q3g
331	Q1d	H	Me	Q3h
332	Q1d	H	Me	Q3i
333	Q1d	H	Me	Q3j
334	Q1d	H	Me	Q3k
335	Q1d	H	Me	Q3l
336	Q1d	H	Me	Q3m
337	Q1d	H	Me	Q3n
338	Q1d	H	Me	Q3o
339	Q1d	H	Me	Q3p
340	Q1d	H	Me	Q3q
341	Q1d	Me	H	Q3a
342	Q1d	Me	H	Q3b
343	Q1d	Me	H	Q3c
344	Q1d	Me	H	Q3d
345	Q1d	Me	H	Q3e
346	Q1d	Me	H	Q3f
347	Q1d	Me	H	Q3g
348	Q1d	Me	H	Q3h
349	Q1d	Me	H	Q3i
350	Q1d	Me	H	Q3j
351	Q1d	Me	H	Q3k
352	Q1d	Me	H	Q3l
353	Q1d	Me	H	Q3m
354	Q1d	Me	H	Q3n
355	Q1d	Me	H	Q3o
356	Q1d	Me	H	Q3p
357	Q1d	Me	H	Q3q
358	Q1d	Me	Me	Q3a
359	Q1d	Me	Me	Q3b
360	Q1d	Me	Me	Q3c
361	Q1d	Me	Me	Q3d
362	Q1d	Me	Me	Q3e
363	Q1d	Me	Me	Q3f
364	Q1d	Me	Me	Q3g

365	Q1d	Me	Me	Q3h
366	Q1d	Me	Me	Q3i
367	Q1d	Me	Me	Q3j
368	Q1d	Me	Me	Q3k
369	Q1d	Me	Me	Q3l
370	Q1d	Me	Me	Q3m
371	Q1d	Me	Me	Q3n
372	Q1d	Me	Me	Q3o
373	Q1d	Me	Me	Q3p
374	Q1d	Me	Me	Q3q
375	Q1d	CF3	H	Q3a
376	Q1d	CF3	H	Q3b
377	Q1d	CF3	H	Q3c
378	Q1d	CF3	H	Q3d
379	Q1d	CF3	H	Q3e
380	Q1d	CF3	H	Q3f
381	Q1d	CF3	H	Q3g
382	Q1d	CF3	H	Q3h
383	Q1d	CF3	H	Q3i
384	Q1d	CF3	H	Q3j
385	Q1d	CF3	H	Q3k
386	Q1d	CF3	H	Q3l
387	Q1d	CF3	H	Q3m
388	Q1d	CF3	H	Q3n
389	Q1d	CF3	H	Q3o
390	Q1d	CF3	H	Q3p
391	Q1d	CF3	H	Q3q
392	Q1d	CF3	Me	Q3a
393	Q1d	CF3	Me	Q3b
394	Q1d	CF3	Me	Q3c
395	Q1d	CF3	Me	Q3d
396	Q1d	CF3	Me	Q3e
397	Q1d	CF3	Me	Q3f
398	Q1d	CF3	Me	Q3g
399	Q1d	CF3	Me	Q3h
400	Q1d	CF3	Me	Q3i
401	Q1d	CF3	Me	Q3j
402	Q1d	CF3	Me	Q3k
403	Q1d	CF3	Me	Q3l
404	Q1d	CF3	Me	Q3m
405	Q1d	CF3	Me	Q3n
406	Q1d	CF3	Me	Q3o
407	Q1d	CF3	Me	Q3p
408	Q1d	CF3	Me	Q3q
409	Q1e	H	H	Q3a
410	Q1e	H	H	Q3b
411	Q1e	H	H	Q3c
412	Q1e	H	H	Q3d
413	Q1e	H	H	Q3e
414	Q1e	H	H	Q3f

415	Q1e	H	H	Q3g
416	Q1e	H	H	Q3h
417	Q1e	H	H	Q3i
418	Q1e	H	H	Q3j
419	Q1e	H	H	Q3k
420	Q1e	H	H	Q3l
421	Q1e	H	H	Q3m
422	Q1e	H	H	Q3n
423	Q1e	H	H	Q3o
424	Q1e	H	H	Q3p
425	Q1e	H	H	Q3q
426	Q1e	H	Me	Q3a
427	Q1e	H	Me	Q3b
428	Q1e	H	Me	Q3c
429	Q1e	H	Me	Q3d
430	Q1e	H	Me	Q3e
431	Q1e	H	Me	Q3f
432	Q1e	H	Me	Q3g
433	Q1e	H	Me	Q3h
434	Q1e	H	Me	Q3i
435	Q1e	H	Me	Q3j
436	Q1e	H	Me	Q3k
437	Q1e	H	Me	Q3l
438	Q1e	H	Me	Q3m
439	Q1e	H	Me	Q3n
440	Q1e	H	Me	Q3o
441	Q1e	H	Me	Q3p
442	Q1e	H	Me	Q3q
443	Q1e	Me	H	Q3a
444	Q1e	Me	H	Q3b
445	Q1e	Me	H	Q3c
446	Q1e	Me	H	Q3d
447	Q1e	Me	H	Q3e
448	Q1e	Me	H	Q3f
449	Q1e	Me	H	Q3g
450	Q1e	Me	H	Q3h
451	Q1e	Me	H	Q3i
452	Q1e	Me	H	Q3j
453	Q1e	Me	H	Q3k
454	Q1e	Me	H	Q3l
455	Q1e	Me	H	Q3m
456	Q1e	Me	H	Q3n
457	Q1e	Me	H	Q3o
458	Q1e	Me	H	Q3p
459	Q1e	Me	H	Q3q
460	Q1e	Me	Me	Q3a
461	Q1e	Me	Me	Q3b
462	Q1e	Me	Me	Q3c
463	Q1e	Me	Me	Q3d
464	Q1e	Me	Me	Q3e

465	Q1e	Me	Me	Q3f
466	Q1e	Me	Me	Q3g
467	Q1e	Me	Me	Q3h
468	Q1e	Me	Me	Q3i
469	Q1e	Me	Me	Q3j
470	Q1e	Me	Me	Q3k
471	Q1e	Me	Me	Q3l
472	Q1e	Me	Me	Q3m
473	Q1e	Me	Me	Q3n
474	Q1e	Me	Me	Q3o
475	Q1e	Me	Me	Q3p
476	Q1e	Me	Me	Q3q
477	Q1e	CF3	H	Q3a
478	Q1e	CF3	H	Q3b
479	Q1e	CF3	H	Q3c
480	Q1e	CF3	H	Q3d
481	Q1e	CF3	H	Q3e
482	Q1e	CF3	H	Q3f
483	Q1e	CF3	H	Q3g
484	Q1e	CF3	H	Q3h
485	Q1e	CF3	H	Q3i
486	Q1e	CF3	H	Q3j
487	Q1e	CF3	H	Q3k
488	Q1e	CF3	H	Q3l
489	Q1e	CF3	H	Q3m
490	Q1e	CF3	H	Q3n
491	Q1e	CF3	H	Q3o
492	Q1e	CF3	H	Q3p
493	Q1e	CF3	H	Q3q
494	Q1e	CF3	Me	Q3a
495	Q1e	CF3	Me	Q3b
496	Q1e	CF3	Me	Q3c
497	Q1e	CF3	Me	Q3d
498	Q1e	CF3	Me	Q3e
499	Q1e	CF3	Me	Q3f
500	Q1e	CF3	Me	Q3g
501	Q1e	CF3	Me	Q3h
502	Q1e	CF3	Me	Q3i
503	Q1e	CF3	Me	Q3j
504	Q1e	CF3	Me	Q3k
505	Q1e	CF3	Me	Q3l
506	Q1e	CF3	Me	Q3m
507	Q1e	CF3	Me	Q3n
508	Q1e	CF3	Me	Q3o
509	Q1e	CF3	Me	Q3p
510	Q1e	CF3	Me	Q3q
511	Q1f	H	H	Q3a
512	Q1f	H	H	Q3b
513	Q1f	H	H	Q3c
514	Q1f	H	H	Q3d

5 1 5	Q 1 f	H	H	Q 3 e
5 1 6	Q 1 f	H	H	Q 3 f
5 1 7	Q 1 f	H	H	Q 3 g
5 1 8	Q 1 f	H	H	Q 3 h
5 1 9	Q 1 f	H	H	Q 3 i
5 2 0	Q 1 f	H	H	Q 3 j
5 2 1	Q 1 f	H	H	Q 3 k
5 2 2	Q 1 f	H	H	Q 3 l
5 2 3	Q 1 f	H	H	Q 3 m
5 2 4	Q 1 f	H	H	Q 3 n
5 2 5	Q 1 f	H	H	Q 3 o
5 2 6	Q 1 f	H	H	Q 3 p
5 2 7	Q 1 f	H	H	Q 3 q
5 2 8	Q 1 f	H	Me	Q 3 a
5 2 9	Q 1 f	H	Me	Q 3 b
5 3 0	Q 1 f	H	Me	Q 3 c
5 3 1	Q 1 f	H	Me	Q 3 d
5 3 2	Q 1 f	H	Me	Q 3 e
5 3 3	Q 1 f	H	Me	Q 3 f
5 3 4	Q 1 f	H	Me	Q 3 g
5 3 5	Q 1 f	H	Me	Q 3 h
5 3 6	Q 1 f	H	Me	Q 3 i
5 3 7	Q 1 f	H	Me	Q 3 j
5 3 8	Q 1 f	H	Me	Q 3 k
5 3 9	Q 1 f	H	Me	Q 3 l
5 4 0	Q 1 f	H	Me	Q 3 m
5 4 1	Q 1 f	H	Me	Q 3 n
5 4 2	Q 1 f	H	Me	Q 3 o
5 4 3	Q 1 f	H	Me	Q 3 p
5 4 4	Q 1 f	H	Me	Q 3 q
5 4 5	Q 1 f	Me	H	Q 3 a
5 4 6	Q 1 f	Me	H	Q 3 b
5 4 7	Q 1 f	Me	H	Q 3 c
5 4 8	Q 1 f	Me	H	Q 3 d
5 4 9	Q 1 f	Me	H	Q 3 e
5 5 0	Q 1 f	Me	H	Q 3 f
5 5 1	Q 1 f	Me	H	Q 3 g
5 5 2	Q 1 f	Me	H	Q 3 h
5 5 3	Q 1 f	Me	H	Q 3 i
5 5 4	Q 1 f	Me	H	Q 3 j
5 5 5	Q 1 f	Me	H	Q 3 k
5 5 6	Q 1 f	Me	H	Q 3 l
5 5 7	Q 1 f	Me	H	Q 3 m
5 5 8	Q 1 f	Me	H	Q 3 n
5 5 9	Q 1 f	Me	H	Q 3 o
5 6 0	Q 1 f	Me	H	Q 3 p
5 6 1	Q 1 f	Me	H	Q 3 q
5 6 2	Q 1 f	Me	Me	Q 3 a
5 6 3	Q 1 f	Me	Me	Q 3 b
5 6 4	Q 1 f	Me	Me	Q 3 c

565	Q1f	Me	Me	Q3d
566	Q1f	Me	Me	Q3e
567	Q1f	Me	Me	Q3f
568	Q1f	Me	Me	Q3g
569	Q1f	Me	Me	Q3h
570	Q1f	Me	Me	Q3i
571	Q1f	Me	Me	Q3j
572	Q1f	Me	Me	Q3k
573	Q1f	Me	Me	Q3l
574	Q1f	Me	Me	Q3m
575	Q1f	Me	Me	Q3n
576	Q1f	Me	Me	Q3o
577	Q1f	Me	Me	Q3p
578	Q1f	Me	Me	Q3q
579	Q1f	CF3	H	Q3a
580	Q1f	CF3	H	Q3b
581	Q1f	CF3	H	Q3c
582	Q1f	CF3	H	Q3d
583	Q1f	CF3	H	Q3e
584	Q1f	CF3	H	Q3f
585	Q1f	CF3	H	Q3g
586	Q1f	CF3	H	Q3h
587	Q1f	CF3	H	Q3i
588	Q1f	CF3	H	Q3j
589	Q1f	CF3	H	Q3k
590	Q1f	CF3	H	Q3l
591	Q1f	CF3	H	Q3m
592	Q1f	CF3	H	Q3n
593	Q1f	CF3	H	Q3o
594	Q1f	CF3	H	Q3p
595	Q1f	CF3	H	Q3q
596	Q1f	CF3	Me	Q3a
597	Q1f	CF3	Me	Q3b
598	Q1f	CF3	Me	Q3c
599	Q1f	CF3	Me	Q3d
600	Q1f	CF3	Me	Q3e
601	Q1f	CF3	Me	Q3f
602	Q1f	CF3	Me	Q3g
603	Q1f	CF3	Me	Q3h
604	Q1f	CF3	Me	Q3i
605	Q1f	CF3	Me	Q3j
606	Q1f	CF3	Me	Q3k
607	Q1f	CF3	Me	Q3l
608	Q1f	CF3	Me	Q3m
609	Q1f	CF3	Me	Q3n
610	Q1f	CF3	Me	Q3o
611	Q1f	CF3	Me	Q3p
612	Q1f	CF3	Me	Q3q
613	Q1g	H	H	Q3a
614	Q1g	H	H	Q3b

615	Q1g	H	H	Q3c
616	Q1g	H	H	Q3d
617	Q1g	H	H	Q3e
618	Q1g	H	H	Q3f
619	Q1g	H	H	Q3g
620	Q1g	H	H	Q3h
621	Q1g	H	H	Q3i
622	Q1g	H	H	Q3j
623	Q1g	H	H	Q3k
624	Q1g	H	H	Q3l
625	Q1g	H	H	Q3m
626	Q1g	H	H	Q3n
627	Q1g	H	H	Q3o
628	Q1g	H	H	Q3p
629	Q1g	H	H	Q3q
630	Q1g	H	Me	Q3a
631	Q1g	H	Me	Q3b
632	Q1g	H	Me	Q3c
633	Q1g	H	Me	Q3d
634	Q1g	H	Me	Q3e
635	Q1g	H	Me	Q3f
636	Q1g	H	Me	Q3g
637	Q1g	H	Me	Q3h
638	Q1g	H	Me	Q3i
639	Q1g	H	Me	Q3j
640	Q1g	H	Me	Q3k
641	Q1g	H	Me	Q3l
642	Q1g	H	Me	Q3m
643	Q1g	H	Me	Q3n
644	Q1g	H	Me	Q3o
645	Q1g	H	Me	Q3p
646	Q1g	H	Me	Q3q
647	Q1g	Me	H	Q3a
648	Q1g	Me	H	Q3b
649	Q1g	Me	H	Q3c
650	Q1g	Me	H	Q3d
651	Q1g	Me	H	Q3e
652	Q1g	Me	H	Q3f
653	Q1g	Me	H	Q3g
654	Q1g	Me	H	Q3h
655	Q1g	Me	H	Q3i
656	Q1g	Me	H	Q3j
657	Q1g	Me	H	Q3k
658	Q1g	Me	H	Q3l
659	Q1g	Me	H	Q3m
660	Q1g	Me	H	Q3n
661	Q1g	Me	H	Q3o
662	Q1g	Me	H	Q3p
663	Q1g	Me	H	Q3q
664	Q1g	Me	Me	Q3a

665	Q1g	Me	Me	Q3b
666	Q1g	Me	Me	Q3c
667	Q1g	Me	Me	Q3d
668	Q1g	Me	Me	Q3e
669	Q1g	Me	Me	Q3f
670	Q1g	Me	Me	Q3g
671	Q1g	Me	Me	Q3h
672	Q1g	Me	Me	Q3i
673	Q1g	Me	Me	Q3j
674	Q1g	Me	Me	Q3k
675	Q1g	Me	Me	Q3l
676	Q1g	Me	Me	Q3m
677	Q1g	Me	Me	Q3n
678	Q1g	Me	Me	Q3o
679	Q1g	Me	Me	Q3p
680	Q1g	Me	Me	Q3q
681	Q1g	CF3	H	Q3a
682	Q1g	CF3	H	Q3b
683	Q1g	CF3	H	Q3c
684	Q1g	CF3	H	Q3d
685	Q1g	CF3	H	Q3e
686	Q1g	CF3	H	Q3f
687	Q1g	CF3	H	Q3g
688	Q1g	CF3	H	Q3h
689	Q1g	CF3	H	Q3i
690	Q1g	CF3	H	Q3j
691	Q1g	CF3	H	Q3k
692	Q1g	CF3	H	Q3l
693	Q1g	CF3	H	Q3m
694	Q1g	CF3	H	Q3n
695	Q1g	CF3	H	Q3o
696	Q1g	CF3	H	Q3p
697	Q1g	CF3	H	Q3q
698	Q1g	CF3	Me	Q3a
699	Q1g	CF3	Me	Q3b
700	Q1g	CF3	Me	Q3c
701	Q1g	CF3	Me	Q3d
702	Q1g	CF3	Me	Q3e
703	Q1g	CF3	Me	Q3f
704	Q1g	CF3	Me	Q3g
705	Q1g	CF3	Me	Q3h
706	Q1g	CF3	Me	Q3i
707	Q1g	CF3	Me	Q3j
708	Q1g	CF3	Me	Q3k
709	Q1g	CF3	Me	Q3l
710	Q1g	CF3	Me	Q3m
711	Q1g	CF3	Me	Q3n
712	Q1g	CF3	Me	Q3o
713	Q1g	CF3	Me	Q3p
714	Q1g	CF3	Me	Q3q

715	Q1h	H	H	Q3a
716	Q1h	H	H	Q3b
717	Q1h	H	H	Q3c
718	Q1h	H	H	Q3d
719	Q1h	H	H	Q3e
720	Q1h	H	H	Q3f
721	Q1h	H	H	Q3g
722	Q1h	H	H	Q3h
723	Q1h	H	H	Q3i
724	Q1h	H	H	Q3j
725	Q1h	H	H	Q3k
726	Q1h	H	H	Q3l
727	Q1h	H	H	Q3m
728	Q1h	H	H	Q3n
729	Q1h	H	H	Q3o
730	Q1h	H	H	Q3p
731	Q1h	H	H	Q3q
732	Q1h	H	Me	Q3a
733	Q1h	H	Me	Q3b
734	Q1h	H	Me	Q3c
735	Q1h	H	Me	Q3d
736	Q1h	H	Me	Q3e
737	Q1h	H	Me	Q3f
738	Q1h	H	Me	Q3g
739	Q1h	H	Me	Q3h
740	Q1h	H	Me	Q3i
741	Q1h	H	Me	Q3j
742	Q1h	H	Me	Q3k
743	Q1h	H	Me	Q3l
744	Q1h	H	Me	Q3m
745	Q1h	H	Me	Q3n
746	Q1h	H	Me	Q3o
747	Q1h	H	Me	Q3p
748	Q1h	H	Me	Q3q
749	Q1h	Me	H	Q3a
750	Q1h	Me	H	Q3b
751	Q1h	Me	H	Q3c
752	Q1h	Me	H	Q3d
753	Q1h	Me	H	Q3e
754	Q1h	Me	H	Q3f
755	Q1h	Me	H	Q3g
756	Q1h	Me	H	Q3h
757	Q1h	Me	H	Q3i
758	Q1h	Me	H	Q3j
759	Q1h	Me	H	Q3k
760	Q1h	Me	H	Q3l
761	Q1h	Me	H	Q3m
762	Q1h	Me	H	Q3n
763	Q1h	Me	H	Q3o
764	Q1h	Me	H	Q3p

765	Q1h	Me	H	Q3q
766	Q1h	Me	Me	Q3a
767	Q1h	Me	Me	Q3b
768	Q1h	Me	Me	Q3c
769	Q1h	Me	Me	Q3d
770	Q1h	Me	Me	Q3e
771	Q1h	Me	Me	Q3f
772	Q1h	Me	Me	Q3g
773	Q1h	Me	Me	Q3h
774	Q1h	Me	Me	Q3i
775	Q1h	Me	Me	Q3j
776	Q1h	Me	Me	Q3k
777	Q1h	Me	Me	Q3l
778	Q1h	Me	Me	Q3m
779	Q1h	Me	Me	Q3n
780	Q1h	Me	Me	Q3o
781	Q1h	Me	Me	Q3p
782	Q1h	Me	Me	Q3q
783	Q1h	CF3	H	Q3a
784	Q1h	CF3	H	Q3b
785	Q1h	CF3	H	Q3c
786	Q1h	CF3	H	Q3d
787	Q1h	CF3	H	Q3e
788	Q1h	CF3	H	Q3f
789	Q1h	CF3	H	Q3g
790	Q1h	CF3	H	Q3h
791	Q1h	CF3	H	Q3i
792	Q1h	CF3	H	Q3j
793	Q1h	CF3	H	Q3k
794	Q1h	CF3	H	Q3l
795	Q1h	CF3	H	Q3m
796	Q1h	CF3	H	Q3n
797	Q1h	CF3	H	Q3o
798	Q1h	CF3	H	Q3p
799	Q1h	CF3	H	Q3q
800	Q1h	CF3	Me	Q3a
801	Q1h	CF3	Me	Q3b
802	Q1h	CF3	Me	Q3c
803	Q1h	CF3	Me	Q3d
804	Q1h	CF3	Me	Q3e
805	Q1h	CF3	Me	Q3f
806	Q1h	CF3	Me	Q3g
807	Q1h	CF3	Me	Q3h
808	Q1h	CF3	Me	Q3i
809	Q1h	CF3	Me	Q3j
810	Q1h	CF3	Me	Q3k
811	Q1h	CF3	Me	Q3l
812	Q1h	CF3	Me	Q3m
813	Q1h	CF3	Me	Q3n
814	Q1h	CF3	Me	Q3o

815	Q1h	CF3	Me	Q3p
816	Q1h	CF3	Me	Q3q
817	Q1i	H	H	Q3a
818	Q1i	H	H	Q3b
819	Q1i	H	H	Q3c
820	Q1i	H	H	Q3d
821	Q1i	H	H	Q3e
822	Q1i	H	H	Q3f
823	Q1i	H	H	Q3g
824	Q1i	H	H	Q3h
825	Q1i	H	H	Q3i
826	Q1i	H	H	Q3j
827	Q1i	H	H	Q3k
828	Q1i	H	H	Q3l
829	Q1i	H	H	Q3m
830	Q1i	H	H	Q3n
831	Q1i	H	H	Q3o
832	Q1i	H	H	Q3p
833	Q1i	H	H	Q3q
834	Q1i	H	Me	Q3a
835	Q1i	H	Me	Q3b
836	Q1i	H	Me	Q3c
837	Q1i	H	Me	Q3d
838	Q1i	H	Me	Q3e
839	Q1i	H	Me	Q3f
840	Q1i	H	Me	Q3g
841	Q1i	H	Me	Q3h
842	Q1i	H	Me	Q3i
843	Q1i	H	Me	Q3j
844	Q1i	H	Me	Q3k
845	Q1i	H	Me	Q3l
846	Q1i	H	Me	Q3m
847	Q1i	H	Me	Q3n
848	Q1i	H	Me	Q3o
849	Q1i	H	Me	Q3p
850	Q1i	H	Me	Q3q
851	Q1i	Me	H	Q3a
852	Q1i	Me	H	Q3b
853	Q1i	Me	H	Q3c
854	Q1i	Me	H	Q3d
855	Q1i	Me	H	Q3e
856	Q1i	Me	H	Q3f
857	Q1i	Me	H	Q3g
858	Q1i	Me	H	Q3h
859	Q1i	Me	H	Q3i
860	Q1i	Me	H	Q3j
861	Q1i	Me	H	Q3k
862	Q1i	Me	H	Q3l
863	Q1i	Me	H	Q3m
864	Q1i	Me	H	Q3n

8 6 5	Q 1 i	M e	H	Q 3 o
8 6 6	Q 1 i	M e	H	Q 3 p
8 6 7	Q 1 i	M e	H	Q 3 q
8 6 8	Q 1 i	M e	M e	Q 3 a
8 6 9	Q 1 i	M e	M e	Q 3 b
8 7 0	Q 1 i	M e	M e	Q 3 c
8 7 1	Q 1 i	M e	M e	Q 3 d
8 7 2	Q 1 i	M e	M e	Q 3 e
8 7 3	Q 1 i	M e	M e	Q 3 f
8 7 4	Q 1 i	M e	M e	Q 3 g
8 7 5	Q 1 i	M e	M e	Q 3 h
8 7 6	Q 1 i	M e	M e	Q 3 i
8 7 7	Q 1 i	M e	M e	Q 3 j
8 7 8	Q 1 i	M e	M e	Q 3 k
8 7 9	Q 1 i	M e	M e	Q 3 l
8 8 0	Q 1 i	M e	M e	Q 3 m
8 8 1	Q 1 i	M e	M e	Q 3 n
8 8 2	Q 1 i	M e	M e	Q 3 o
8 8 3	Q 1 i	M e	M e	Q 3 p
8 8 4	Q 1 i	M e	M e	Q 3 q
8 8 5	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 a
8 8 6	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 b
8 8 7	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 c
8 8 8	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 d
8 8 9	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 e
8 9 0	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 f
8 9 1	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 g
8 9 2	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 h
8 9 3	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 i
8 9 4	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 j
8 9 5	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 k
8 9 6	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 l
8 9 7	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 m
8 9 8	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 n
8 9 9	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 o
9 0 0	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 p
9 0 1	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 q
9 0 2	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 a
9 0 3	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 b
9 0 4	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 c
9 0 5	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 d
9 0 6	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 e
9 0 7	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 f
9 0 8	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 g
9 0 9	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 h
9 1 0	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 i
9 1 1	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 j
9 1 2	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 k
9 1 3	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 l
9 1 4	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 m

915	Q1 i	CF3	Me	Q3 n
916	Q1 i	CF3	Me	Q3 o
917	Q1 i	CF3	Me	Q3 p
918	Q1 i	CF3	Me	Q3 q
919	Q1 j	H	H	Q3 a
920	Q1 j	H	H	Q3 b
921	Q1 j	H	H	Q3 c
922	Q1 j	H	H	Q3 d
923	Q1 j	H	H	Q3 e
924	Q1 j	H	H	Q3 f
925	Q1 j	H	H	Q3 g
926	Q1 j	H	H	Q3 h
927	Q1 j	H	H	Q3 i
928	Q1 j	H	H	Q3 j
929	Q1 j	H	H	Q3 k
930	Q1 j	H	H	Q3 l
931	Q1 j	H	H	Q3 m
932	Q1 j	H	H	Q3 n
933	Q1 j	H	H	Q3 o
934	Q1 j	H	H	Q3 p
935	Q1 j	H	H	Q3 q
936	Q1 j	H	Me	Q3 a
937	Q1 j	H	Me	Q3 b
938	Q1 j	H	Me	Q3 c
939	Q1 j	H	Me	Q3 d
940	Q1 j	H	Me	Q3 e
941	Q1 j	H	Me	Q3 f
942	Q1 j	H	Me	Q3 g
943	Q1 j	H	Me	Q3 h
944	Q1 j	H	Me	Q3 i
945	Q1 j	H	Me	Q3 j
946	Q1 j	H	Me	Q3 k
947	Q1 j	H	Me	Q3 l
948	Q1 j	H	Me	Q3 m
949	Q1 j	H	Me	Q3 n
950	Q1 j	H	Me	Q3 o
951	Q1 j	H	Me	Q3 p
952	Q1 j	H	Me	Q3 q
953	Q1 j	Me	H	Q3 a
954	Q1 j	Me	H	Q3 b
955	Q1 j	Me	H	Q3 c
956	Q1 j	Me	H	Q3 d
957	Q1 j	Me	H	Q3 e
958	Q1 j	Me	H	Q3 f
959	Q1 j	Me	H	Q3 g
960	Q1 j	Me	H	Q3 h
961	Q1 j	Me	H	Q3 i
962	Q1 j	Me	H	Q3 j
963	Q1 j	Me	H	Q3 k
964	Q1 j	Me	H	Q3 l

965	Q1 j	Me	H	Q3 m
966	Q1 j	Me	H	Q3 n
967	Q1 j	Me	H	Q3 o
968	Q1 j	Me	H	Q3 p
969	Q1 j	Me	H	Q3 q
970	Q1 j	Me	Me	Q3 a
971	Q1 j	Me	Me	Q3 b
972	Q1 j	Me	Me	Q3 c
973	Q1 j	Me	Me	Q3 d
974	Q1 j	Me	Me	Q3 e
975	Q1 j	Me	Me	Q3 f
976	Q1 j	Me	Me	Q3 g
977	Q1 j	Me	Me	Q3 h
978	Q1 j	Me	Me	Q3 i
979	Q1 j	Me	Me	Q3 j
980	Q1 j	Me	Me	Q3 k
981	Q1 j	Me	Me	Q3 l
982	Q1 j	Me	Me	Q3 m
983	Q1 j	Me	Me	Q3 n
984	Q1 j	Me	Me	Q3 o
985	Q1 j	Me	Me	Q3 p
986	Q1 j	Me	Me	Q3 q
987	Q1 j	CF3	H	Q3 a
988	Q1 j	CF3	H	Q3 b
989	Q1 j	CF3	H	Q3 c
990	Q1 j	CF3	H	Q3 d
991	Q1 j	CF3	H	Q3 e
992	Q1 j	CF3	H	Q3 f
993	Q1 j	CF3	H	Q3 g
994	Q1 j	CF3	H	Q3 h
995	Q1 j	CF3	H	Q3 i
996	Q1 j	CF3	H	Q3 j
997	Q1 j	CF3	H	Q3 k
998	Q1 j	CF3	H	Q3 l
999	Q1 j	CF3	H	Q3 m
1000	Q1 j	CF3	H	Q3 n
1001	Q1 j	CF3	H	Q3 o
1002	Q1 j	CF3	H	Q3 p
1003	Q1 j	CF3	H	Q3 q
1004	Q1 j	CF3	Me	Q3 a
1005	Q1 j	CF3	Me	Q3 b
1006	Q1 j	CF3	Me	Q3 c
1007	Q1 j	CF3	Me	Q3 d
1008	Q1 j	CF3	Me	Q3 e
1009	Q1 j	CF3	Me	Q3 f
1010	Q1 j	CF3	Me	Q3 g
1011	Q1 j	CF3	Me	Q3 h
1012	Q1 j	CF3	Me	Q3 i
1013	Q1 j	CF3	Me	Q3 j
1014	Q1 j	CF3	Me	Q3 k

1015	Q1j	CF3	Me	Q3l
1016	Q1j	CF3	Me	Q3m
1017	Q1j	CF3	Me	Q3n
1018	Q1j	CF3	Me	Q3o
1019	Q1j	CF3	Me	Q3p
1020	Q1j	CF3	Me	Q3q
1021	Q1k	H	H	Q3a
1022	Q1k	H	H	Q3b
1023	Q1k	H	H	Q3c
1024	Q1k	H	H	Q3d
1025	Q1k	H	H	Q3e
1026	Q1k	H	H	Q3f
1027	Q1k	H	H	Q3g
1028	Q1k	H	H	Q3h
1029	Q1k	H	H	Q3i
1030	Q1k	H	H	Q3j
1031	Q1k	H	H	Q3k
1032	Q1k	H	H	Q3l
1033	Q1k	H	H	Q3m
1034	Q1k	H	H	Q3n
1035	Q1k	H	H	Q3o
1036	Q1k	H	H	Q3p
1037	Q1k	H	H	Q3q
1038	Q1k	H	Me	Q3a
1039	Q1k	H	Me	Q3b
1040	Q1k	H	Me	Q3c
1041	Q1k	H	Me	Q3d
1042	Q1k	H	Me	Q3e
1043	Q1k	H	Me	Q3f
1044	Q1k	H	Me	Q3g
1045	Q1k	H	Me	Q3h
1046	Q1k	H	Me	Q3i
1047	Q1k	H	Me	Q3j
1048	Q1k	H	Me	Q3k
1049	Q1k	H	Me	Q3l
1050	Q1k	H	Me	Q3m
1051	Q1k	H	Me	Q3n
1052	Q1k	H	Me	Q3o
1053	Q1k	H	Me	Q3p
1054	Q1k	H	Me	Q3q
1055	Q1k	Me	H	Q3a
1056	Q1k	Me	H	Q3b
1057	Q1k	Me	H	Q3c
1058	Q1k	Me	H	Q3d
1059	Q1k	Me	H	Q3e
1060	Q1k	Me	H	Q3f
1061	Q1k	Me	H	Q3g
1062	Q1k	Me	H	Q3h
1063	Q1k	Me	H	Q3i
1064	Q1k	Me	H	Q3j

1065	Q1k	Me	H	Q3k
1066	Q1k	Me	H	Q3l
1067	Q1k	Me	H	Q3m
1068	Q1k	Me	H	Q3n
1069	Q1k	Me	H	Q3o
1070	Q1k	Me	H	Q3p
1071	Q1k	Me	H	Q3q
1072	Q1k	Me	Me	Q3a
1073	Q1k	Me	Me	Q3b
1074	Q1k	Me	Me	Q3c
1075	Q1k	Me	Me	Q3d
1076	Q1k	Me	Me	Q3e
1077	Q1k	Me	Me	Q3f
1078	Q1k	Me	Me	Q3g
1079	Q1k	Me	Me	Q3h
1080	Q1k	Me	Me	Q3i
1081	Q1k	Me	Me	Q3j
1082	Q1k	Me	Me	Q3k
1083	Q1k	Me	Me	Q3l
1084	Q1k	Me	Me	Q3m
1085	Q1k	Me	Me	Q3n
1086	Q1k	Me	Me	Q3o
1087	Q1k	Me	Me	Q3p
1088	Q1k	Me	Me	Q3q
1089	Q1k	CF3	H	Q3a
1090	Q1k	CF3	H	Q3b
1091	Q1k	CF3	H	Q3c
1092	Q1k	CF3	H	Q3d
1093	Q1k	CF3	H	Q3e
1094	Q1k	CF3	H	Q3f
1095	Q1k	CF3	H	Q3g
1096	Q1k	CF3	H	Q3h
1097	Q1k	CF3	H	Q3i
1098	Q1k	CF3	H	Q3j
1099	Q1k	CF3	H	Q3k
1100	Q1k	CF3	H	Q3l
1101	Q1k	CF3	H	Q3m
1102	Q1k	CF3	H	Q3n
1103	Q1k	CF3	H	Q3o
1104	Q1k	CF3	H	Q3p
1105	Q1k	CF3	H	Q3q
1106	Q1k	CF3	Me	Q3a
1107	Q1k	CF3	Me	Q3b
1108	Q1k	CF3	Me	Q3c
1109	Q1k	CF3	Me	Q3d
1110	Q1k	CF3	Me	Q3e
1111	Q1k	CF3	Me	Q3f
1112	Q1k	CF3	Me	Q3g
1113	Q1k	CF3	Me	Q3h
1114	Q1k	CF3	Me	Q3i

1 1 1 5	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 j
1 1 1 6	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 k
1 1 1 7	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 l
1 1 1 8	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 m
1 1 1 9	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 n
1 1 2 0	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 o
1 1 2 1	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 p
1 1 2 2	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 q
1 1 2 3	Q 1 l	H	H	Q 3 a
1 1 2 4	Q 1 l	H	H	Q 3 b
1 1 2 5	Q 1 l	H	H	Q 3 c
1 1 2 6	Q 1 l	H	H	Q 3 d
1 1 2 7	Q 1 l	H	H	Q 3 e
1 1 2 8	Q 1 l	H	H	Q 3 f
1 1 2 9	Q 1 l	H	H	Q 3 g
1 1 3 0	Q 1 l	H	H	Q 3 h
1 1 3 1	Q 1 l	H	H	Q 3 i
1 1 3 2	Q 1 l	H	H	Q 3 j
1 1 3 3	Q 1 l	H	H	Q 3 k
1 1 3 4	Q 1 l	H	H	Q 3 l
1 1 3 5	Q 1 l	H	H	Q 3 m
1 1 3 6	Q 1 l	H	H	Q 3 n
1 1 3 7	Q 1 l	H	H	Q 3 o
1 1 3 8	Q 1 l	H	H	Q 3 p
1 1 3 9	Q 1 l	H	H	Q 3 q
1 1 4 0	Q 1 l	H	M e	Q 3 a
1 1 4 1	Q 1 l	H	M e	Q 3 b
1 1 4 2	Q 1 l	H	M e	Q 3 c
1 1 4 3	Q 1 l	H	M e	Q 3 d
1 1 4 4	Q 1 l	H	M e	Q 3 e
1 1 4 5	Q 1 l	H	M e	Q 3 f
1 1 4 6	Q 1 l	H	M e	Q 3 g
1 1 4 7	Q 1 l	H	M e	Q 3 h
1 1 4 8	Q 1 l	H	M e	Q 3 i
1 1 4 9	Q 1 l	H	M e	Q 3 j
1 1 5 0	Q 1 l	H	M e	Q 3 k
1 1 5 1	Q 1 l	H	M e	Q 3 l
1 1 5 2	Q 1 l	H	M e	Q 3 m
1 1 5 3	Q 1 l	H	M e	Q 3 n
1 1 5 4	Q 1 l	H	M e	Q 3 o
1 1 5 5	Q 1 l	H	M e	Q 3 p
1 1 5 6	Q 1 l	H	M e	Q 3 q
1 1 5 7	Q 1 l	M e	H	Q 3 a
1 1 5 8	Q 1 l	M e	H	Q 3 b
1 1 5 9	Q 1 l	M e	H	Q 3 c
1 1 6 0	Q 1 l	M e	H	Q 3 d
1 1 6 1	Q 1 l	M e	H	Q 3 e
1 1 6 2	Q 1 l	M e	H	Q 3 f
1 1 6 3	Q 1 l	M e	H	Q 3 g
1 1 6 4	Q 1 l	M e	H	Q 3 h

1165	Q11	Me	H	Q3 i
1166	Q11	Me	H	Q3 j
1167	Q11	Me	H	Q3 k
1168	Q11	Me	H	Q3 l
1169	Q11	Me	H	Q3 m
1170	Q11	Me	H	Q3 n
1171	Q11	Me	H	Q3 o
1172	Q11	Me	H	Q3 p
1173	Q11	Me	H	Q3 q
1174	Q11	Me	Me	Q3 a
1175	Q11	Me	Me	Q3 b
1176	Q11	Me	Me	Q3 c
1177	Q11	Me	Me	Q3 d
1178	Q11	Me	Me	Q3 e
1179	Q11	Me	Me	Q3 f
1180	Q11	Me	Me	Q3 g
1181	Q11	Me	Me	Q3 h
1182	Q11	Me	Me	Q3 i
1183	Q11	Me	Me	Q3 j
1184	Q11	Me	Me	Q3 k
1185	Q11	Me	Me	Q3 l
1186	Q11	Me	Me	Q3 m
1187	Q11	Me	Me	Q3 n
1188	Q11	Me	Me	Q3 o
1189	Q11	Me	Me	Q3 p
1190	Q11	Me	Me	Q3 q
1191	Q11	CF3	H	Q3 a
1192	Q11	CF3	H	Q3 b
1193	Q11	CF3	H	Q3 c
1194	Q11	CF3	H	Q3 d
1195	Q11	CF3	H	Q3 e
1196	Q11	CF3	H	Q3 f
1197	Q11	CF3	H	Q3 g
1198	Q11	CF3	H	Q3 h
1199	Q11	CF3	H	Q3 i
1200	Q11	CF3	H	Q3 j
1201	Q11	CF3	H	Q3 k
1202	Q11	CF3	H	Q3 l
1203	Q11	CF3	H	Q3 m
1204	Q11	CF3	H	Q3 n
1205	Q11	CF3	H	Q3 o
1206	Q11	CF3	H	Q3 p
1207	Q11	CF3	H	Q3 q
1208	Q11	CF3	Me	Q3 a
1209	Q11	CF3	Me	Q3 b
1210	Q11	CF3	Me	Q3 c
1211	Q11	CF3	Me	Q3 d
1212	Q11	CF3	Me	Q3 e
1213	Q11	CF3	Me	Q3 f
1214	Q11	CF3	Me	Q3 g

1 2 1 5	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 h
1 2 1 6	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 i
1 2 1 7	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 j
1 2 1 8	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 k
1 2 1 9	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 l
1 2 2 0	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 m
1 2 2 1	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 n
1 2 2 2	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 o
1 2 2 3	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 p
1 2 2 4	Q 1 1	C F 3	M e	Q 3 q
1 2 2 5	Q 1 m	H	H	Q 3 a
1 2 2 6	Q 1 m	H	H	Q 3 b
1 2 2 7	Q 1 m	H	H	Q 3 c
1 2 2 8	Q 1 m	H	H	Q 3 d
1 2 2 9	Q 1 m	H	H	Q 3 e
1 2 3 0	Q 1 m	H	H	Q 3 f
1 2 3 1	Q 1 m	H	H	Q 3 g
1 2 3 2	Q 1 m	H	H	Q 3 h
1 2 3 3	Q 1 m	H	H	Q 3 i
1 2 3 4	Q 1 m	H	H	Q 3 j
1 2 3 5	Q 1 m	H	H	Q 3 k
1 2 3 6	Q 1 m	H	H	Q 3 l
1 2 3 7	Q 1 m	H	H	Q 3 m
1 2 3 8	Q 1 m	H	H	Q 3 n
1 2 3 9	Q 1 m	H	H	Q 3 o
1 2 4 0	Q 1 m	H	H	Q 3 p
1 2 4 1	Q 1 m	H	H	Q 3 q
1 2 4 2	Q 1 m	H	M e	Q 3 a
1 2 4 3	Q 1 m	H	M e	Q 3 b
1 2 4 4	Q 1 m	H	M e	Q 3 c
1 2 4 5	Q 1 m	H	M e	Q 3 d
1 2 4 6	Q 1 m	H	M e	Q 3 e
1 2 4 7	Q 1 m	H	M e	Q 3 f
1 2 4 8	Q 1 m	H	M e	Q 3 g
1 2 4 9	Q 1 m	H	M e	Q 3 h
1 2 5 0	Q 1 m	H	M e	Q 3 i
1 2 5 1	Q 1 m	H	M e	Q 3 j
1 2 5 2	Q 1 m	H	M e	Q 3 k
1 2 5 3	Q 1 m	H	M e	Q 3 l
1 2 5 4	Q 1 m	H	M e	Q 3 m
1 2 5 5	Q 1 m	H	M e	Q 3 n
1 2 5 6	Q 1 m	H	M e	Q 3 o
1 2 5 7	Q 1 m	H	M e	Q 3 p
1 2 5 8	Q 1 m	H	M e	Q 3 q
1 2 5 9	Q 1 m	M e	H	Q 3 a
1 2 6 0	Q 1 m	M e	H	Q 3 b
1 2 6 1	Q 1 m	M e	H	Q 3 c
1 2 6 2	Q 1 m	M e	H	Q 3 d
1 2 6 3	Q 1 m	M e	H	Q 3 e
1 2 6 4	Q 1 m	M e	H	Q 3 f

1 2 6 5	Q 1 m	M e	H	Q 3 g
1 2 6 6	Q 1 m	M e	H	Q 3 h
1 2 6 7	Q 1 m	M e	H	Q 3 i
1 2 6 8	Q 1 m	M e	H	Q 3 j
1 2 6 9	Q 1 m	M e	H	Q 3 k
1 2 7 0	Q 1 m	M e	H	Q 3 l
1 2 7 1	Q 1 m	M e	H	Q 3 m
1 2 7 2	Q 1 m	M e	H	Q 3 n
1 2 7 3	Q 1 m	M e	H	Q 3 o
1 2 7 4	Q 1 m	M e	H	Q 3 p
1 2 7 5	Q 1 m	M e	H	Q 3 q
1 2 7 6	Q 1 m	M e	M e	Q 3 a
1 2 7 7	Q 1 m	M e	M e	Q 3 b
1 2 7 8	Q 1 m	M e	M e	Q 3 c
1 2 7 9	Q 1 m	M e	M e	Q 3 d
1 2 8 0	Q 1 m	M e	M e	Q 3 e
1 2 8 1	Q 1 m	M e	M e	Q 3 f
1 2 8 2	Q 1 m	M e	M e	Q 3 g
1 2 8 3	Q 1 m	M e	M e	Q 3 h
1 2 8 4	Q 1 m	M e	M e	Q 3 i
1 2 8 5	Q 1 m	M e	M e	Q 3 j
1 2 8 6	Q 1 m	M e	M e	Q 3 k
1 2 8 7	Q 1 m	M e	M e	Q 3 l
1 2 8 8	Q 1 m	M e	M e	Q 3 m
1 2 8 9	Q 1 m	M e	M e	Q 3 n
1 2 9 0	Q 1 m	M e	M e	Q 3 o
1 2 9 1	Q 1 m	M e	M e	Q 3 p
1 2 9 2	Q 1 m	M e	M e	Q 3 q
1 2 9 3	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 a
1 2 9 4	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 b
1 2 9 5	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 c
1 2 9 6	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 d
1 2 9 7	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 e
1 2 9 8	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 f
1 2 9 9	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 g
1 3 0 0	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 h
1 3 0 1	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 i
1 3 0 2	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 j
1 3 0 3	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 k
1 3 0 4	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 l
1 3 0 5	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 m
1 3 0 6	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 n
1 3 0 7	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 o
1 3 0 8	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 p
1 3 0 9	Q 1 m	C F 3	H	Q 3 q
1 3 1 0	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 a
1 3 1 1	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 b
1 3 1 2	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 c
1 3 1 3	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 d
1 3 1 4	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 e

1315	Q1m	CF3	Me	Q3f
1316	Q1m	CF3	Me	Q3g
1317	Q1m	CF3	Me	Q3h
1318	Q1m	CF3	Me	Q3i
1319	Q1m	CF3	Me	Q3j
1320	Q1m	CF3	Me	Q3k
1321	Q1m	CF3	Me	Q3l
1322	Q1m	CF3	Me	Q3m
1323	Q1m	CF3	Me	Q3n
1324	Q1m	CF3	Me	Q3o
1325	Q1m	CF3	Me	Q3p
1326	Q1m	CF3	Me	Q3q
1327	Q1n	H	H	Q3a
1328	Q1n	H	H	Q3b
1329	Q1n	H	H	Q3c
1330	Q1n	H	H	Q3d
1331	Q1n	H	H	Q3e
1332	Q1n	H	H	Q3f
1333	Q1n	H	H	Q3g
1334	Q1n	H	H	Q3h
1335	Q1n	H	H	Q3i
1336	Q1n	H	H	Q3j
1337	Q1n	H	H	Q3k
1338	Q1n	H	H	Q3l
1339	Q1n	H	H	Q3m
1340	Q1n	H	H	Q3n
1341	Q1n	H	H	Q3o
1342	Q1n	H	H	Q3p
1343	Q1n	H	H	Q3q
1344	Q1n	H	Me	Q3a
1345	Q1n	H	Me	Q3b
1346	Q1n	H	Me	Q3c
1347	Q1n	H	Me	Q3d
1348	Q1n	H	Me	Q3e
1349	Q1n	H	Me	Q3f
1350	Q1n	H	Me	Q3g
1351	Q1n	H	Me	Q3h
1352	Q1n	H	Me	Q3i
1353	Q1n	H	Me	Q3j
1354	Q1n	H	Me	Q3k
1355	Q1n	H	Me	Q3l
1356	Q1n	H	Me	Q3m
1357	Q1n	H	Me	Q3n
1358	Q1n	H	Me	Q3o
1359	Q1n	H	Me	Q3p
1360	Q1n	H	Me	Q3q
1361	Q1n	Me	H	Q3a
1362	Q1n	Me	H	Q3b
1363	Q1n	Me	H	Q3c
1364	Q1n	Me	H	Q3d

1365	Q1n	Me	H	Q3e
1366	Q1n	Me	H	Q3f
1367	Q1n	Me	H	Q3g
1368	Q1n	Me	H	Q3h
1369	Q1n	Me	H	Q3i
1370	Q1n	Me	H	Q3j
1371	Q1n	Me	H	Q3k
1372	Q1n	Me	H	Q3l
1373	Q1n	Me	H	Q3m
1374	Q1n	Me	H	Q3n
1375	Q1n	Me	H	Q3o
1376	Q1n	Me	H	Q3p
1377	Q1n	Me	H	Q3q
1378	Q1n	Me	Me	Q3a
1379	Q1n	Me	Me	Q3b
1380	Q1n	Me	Me	Q3c
1381	Q1n	Me	Me	Q3d
1382	Q1n	Me	Me	Q3e
1383	Q1n	Me	Me	Q3f
1384	Q1n	Me	Me	Q3g
1385	Q1n	Me	Me	Q3h
1386	Q1n	Me	Me	Q3i
1387	Q1n	Me	Me	Q3j
1388	Q1n	Me	Me	Q3k
1389	Q1n	Me	Me	Q3l
1390	Q1n	Me	Me	Q3m
1391	Q1n	Me	Me	Q3n
1392	Q1n	Me	Me	Q3o
1393	Q1n	Me	Me	Q3p
1394	Q1n	Me	Me	Q3q
1395	Q1n	CF3	H	Q3a
1396	Q1n	CF3	H	Q3b
1397	Q1n	CF3	H	Q3c
1398	Q1n	CF3	H	Q3d
1399	Q1n	CF3	H	Q3e
1400	Q1n	CF3	H	Q3f
1401	Q1n	CF3	H	Q3g
1402	Q1n	CF3	H	Q3h
1403	Q1n	CF3	H	Q3i
1404	Q1n	CF3	H	Q3j
1405	Q1n	CF3	H	Q3k
1406	Q1n	CF3	H	Q3l
1407	Q1n	CF3	H	Q3m
1408	Q1n	CF3	H	Q3n
1409	Q1n	CF3	H	Q3o
1410	Q1n	CF3	H	Q3p
1411	Q1n	CF3	H	Q3q
1412	Q1n	CF3	Me	Q3a
1413	Q1n	CF3	Me	Q3b
1414	Q1n	CF3	Me	Q3c

1415	Q1n	CF3	Me	Q3d
1416	Q1n	CF3	Me	Q3e
1417	Q1n	CF3	Me	Q3f
1418	Q1n	CF3	Me	Q3g
1419	Q1n	CF3	Me	Q3h
1420	Q1n	CF3	Me	Q3i
1421	Q1n	CF3	Me	Q3j
1422	Q1n	CF3	Me	Q3k
1423	Q1n	CF3	Me	Q3l
1424	Q1n	CF3	Me	Q3m
1425	Q1n	CF3	Me	Q3n
1426	Q1n	CF3	Me	Q3o
1427	Q1n	CF3	Me	Q3p
1428	Q1n	CF3	Me	Q3q
1429	Q1o	H	H	Q3a
1430	Q1o	H	H	Q3b
1431	Q1o	H	H	Q3c
1432	Q1o	H	H	Q3d
1433	Q1o	H	H	Q3e
1434	Q1o	H	H	Q3f
1435	Q1o	H	H	Q3g
1436	Q1o	H	H	Q3h
1437	Q1o	H	H	Q3i
1438	Q1o	H	H	Q3j
1439	Q1o	H	H	Q3k
1440	Q1o	H	H	Q3l
1441	Q1o	H	H	Q3m
1442	Q1o	H	H	Q3n
1443	Q1o	H	H	Q3o
1444	Q1o	H	H	Q3p
1445	Q1o	H	H	Q3q
1446	Q1o	H	Me	Q3a
1447	Q1o	H	Me	Q3b
1448	Q1o	H	Me	Q3c
1449	Q1o	H	Me	Q3d
1450	Q1o	H	Me	Q3e
1451	Q1o	H	Me	Q3f
1452	Q1o	H	Me	Q3g
1453	Q1o	H	Me	Q3h
1454	Q1o	H	Me	Q3i
1455	Q1o	H	Me	Q3j
1456	Q1o	H	Me	Q3k
1457	Q1o	H	Me	Q3l
1458	Q1o	H	Me	Q3m
1459	Q1o	H	Me	Q3n
1460	Q1o	H	Me	Q3o
1461	Q1o	H	Me	Q3p
1462	Q1o	H	Me	Q3q
1463	Q1o	Me	H	Q3a
1464	Q1o	Me	H	Q3b

1465	Q1o	Me	H	Q3c
1466	Q1o	Me	H	Q3d
1467	Q1o	Me	H	Q3e
1468	Q1o	Me	H	Q3f
1469	Q1o	Me	H	Q3g
1470	Q1o	Me	H	Q3h
1471	Q1o	Me	H	Q3i
1472	Q1o	Me	H	Q3j
1473	Q1o	Me	H	Q3k
1474	Q1o	Me	H	Q3l
1475	Q1o	Me	H	Q3m
1476	Q1o	Me	H	Q3n
1477	Q1o	Me	H	Q3o
1478	Q1o	Me	H	Q3p
1479	Q1o	Me	H	Q3q
1480	Q1o	Me	Me	Q3a
1481	Q1o	Me	Me	Q3b
1482	Q1o	Me	Me	Q3c
1483	Q1o	Me	Me	Q3d
1484	Q1o	Me	Me	Q3e
1485	Q1o	Me	Me	Q3f
1486	Q1o	Me	Me	Q3g
1487	Q1o	Me	Me	Q3h
1488	Q1o	Me	Me	Q3i
1489	Q1o	Me	Me	Q3j
1490	Q1o	Me	Me	Q3k
1491	Q1o	Me	Me	Q3l
1492	Q1o	Me	Me	Q3m
1493	Q1o	Me	Me	Q3n
1494	Q1o	Me	Me	Q3o
1495	Q1o	Me	Me	Q3p
1496	Q1o	Me	Me	Q3q
1497	Q1o	CF3	H	Q3a
1498	Q1o	CF3	H	Q3b
1499	Q1o	CF3	H	Q3c
1500	Q1o	CF3	H	Q3d
1501	Q1o	CF3	H	Q3e
1502	Q1o	CF3	H	Q3f
1503	Q1o	CF3	H	Q3g
1504	Q1o	CF3	H	Q3h
1505	Q1o	CF3	H	Q3i
1506	Q1o	CF3	H	Q3j
1507	Q1o	CF3	H	Q3k
1508	Q1o	CF3	H	Q3l
1509	Q1o	CF3	H	Q3m
1510	Q1o	CF3	H	Q3n
1511	Q1o	CF3	H	Q3o
1512	Q1o	CF3	H	Q3p
1513	Q1o	CF3	H	Q3q
1514	Q1o	CF3	Me	Q3a

1515	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 b
1516	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 c
1517	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 d
1518	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 e
1519	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 f
1520	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 g
1521	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 h
1522	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 i
1523	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 j
1524	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 k
1525	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 l
1526	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 m
1527	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 n
1528	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 o
1529	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 p
1530	Q1 o	CF 3	Me	Q 3 q
1531	Q1 p	H	H	Q 3 a
1532	Q1 p	H	H	Q 3 b
1533	Q1 p	H	H	Q 3 c
1534	Q1 p	H	H	Q 3 d
1535	Q1 p	H	H	Q 3 e
1536	Q1 p	H	H	Q 3 f
1537	Q1 p	H	H	Q 3 g
1538	Q1 p	H	H	Q 3 h
1539	Q1 p	H	H	Q 3 i
1540	Q1 p	H	H	Q 3 j
1541	Q1 p	H	H	Q 3 k
1542	Q1 p	H	H	Q 3 l
1543	Q1 p	H	H	Q 3 m
1544	Q1 p	H	H	Q 3 n
1545	Q1 p	H	H	Q 3 o
1546	Q1 p	H	H	Q 3 p
1547	Q1 p	H	H	Q 3 q
1548	Q1 p	H	Me	Q 3 a
1549	Q1 p	H	Me	Q 3 b
1550	Q1 p	H	Me	Q 3 c
1551	Q1 p	H	Me	Q 3 d
1552	Q1 p	H	Me	Q 3 e
1553	Q1 p	H	Me	Q 3 f
1554	Q1 p	H	Me	Q 3 g
1555	Q1 p	H	Me	Q 3 h
1556	Q1 p	H	Me	Q 3 i
1557	Q1 p	H	Me	Q 3 j
1558	Q1 p	H	Me	Q 3 k
1559	Q1 p	H	Me	Q 3 l
1560	Q1 p	H	Me	Q 3 m
1561	Q1 p	H	Me	Q 3 n
1562	Q1 p	H	Me	Q 3 o
1563	Q1 p	H	Me	Q 3 p
1564	Q1 p	H	Me	Q 3 q

1565	Q1p	Me	H	Q3a
1566	Q1p	Me	H	Q3b
1567	Q1p	Me	H	Q3c
1568	Q1p	Me	H	Q3d
1569	Q1p	Me	H	Q3e
1570	Q1p	Me	H	Q3f
1571	Q1p	Me	H	Q3g
1572	Q1p	Me	H	Q3h
1573	Q1p	Me	H	Q3i
1574	Q1p	Me	H	Q3j
1575	Q1p	Me	H	Q3k
1576	Q1p	Me	H	Q3l
1577	Q1p	Me	H	Q3m
1578	Q1p	Me	H	Q3n
1579	Q1p	Me	H	Q3o
1580	Q1p	Me	H	Q3p
1581	Q1p	Me	H	Q3q
1582	Q1p	Me	Me	Q3a
1583	Q1p	Me	Me	Q3b
1584	Q1p	Me	Me	Q3c
1585	Q1p	Me	Me	Q3d
1586	Q1p	Me	Me	Q3e
1587	Q1p	Me	Me	Q3f
1588	Q1p	Me	Me	Q3g
1589	Q1p	Me	Me	Q3h
1590	Q1p	Me	Me	Q3i
1591	Q1p	Me	Me	Q3j
1592	Q1p	Me	Me	Q3k
1593	Q1p	Me	Me	Q3l
1594	Q1p	Me	Me	Q3m
1595	Q1p	Me	Me	Q3n
1596	Q1p	Me	Me	Q3o
1597	Q1p	Me	Me	Q3p
1598	Q1p	Me	Me	Q3q
1599	Q1p	CF3	H	Q3a
1600	Q1p	CF3	H	Q3b
1601	Q1p	CF3	H	Q3c
1602	Q1p	CF3	H	Q3d
1603	Q1p	CF3	H	Q3e
1604	Q1p	CF3	H	Q3f
1605	Q1p	CF3	H	Q3g
1606	Q1p	CF3	H	Q3h
1607	Q1p	CF3	H	Q3i
1608	Q1p	CF3	H	Q3j
1609	Q1p	CF3	H	Q3k
1610	Q1p	CF3	H	Q3l
1611	Q1p	CF3	H	Q3m
1612	Q1p	CF3	H	Q3n
1613	Q1p	CF3	H	Q3o
1614	Q1p	CF3	H	Q3p

1615	Q1p	CF3	H	Q3q
1616	Q1p	CF3	Me	Q3a
1617	Q1p	CF3	Me	Q3b
1618	Q1p	CF3	Me	Q3c
1619	Q1p	CF3	Me	Q3d
1620	Q1p	CF3	Me	Q3e
1621	Q1p	CF3	Me	Q3f
1622	Q1p	CF3	Me	Q3g
1623	Q1p	CF3	Me	Q3h
1624	Q1p	CF3	Me	Q3i
1625	Q1p	CF3	Me	Q3j
1626	Q1p	CF3	Me	Q3k
1627	Q1p	CF3	Me	Q3l
1628	Q1p	CF3	Me	Q3m
1629	Q1p	CF3	Me	Q3n
1630	Q1p	CF3	Me	Q3o
1631	Q1p	CF3	Me	Q3p
1632	Q1p	CF3	Me	Q3q
1633	Q1q	H	H	Q3a
1634	Q1q	H	H	Q3b
1635	Q1q	H	H	Q3c
1636	Q1q	H	H	Q3d
1637	Q1q	H	H	Q3e
1638	Q1q	H	H	Q3f
1639	Q1q	H	H	Q3g
1640	Q1q	H	H	Q3h
1641	Q1q	H	H	Q3i
1642	Q1q	H	H	Q3j
1643	Q1q	H	H	Q3k
1644	Q1q	H	H	Q3l
1645	Q1q	H	H	Q3m
1646	Q1q	H	H	Q3n
1647	Q1q	H	H	Q3o
1648	Q1q	H	H	Q3p
1649	Q1q	H	H	Q3q
1650	Q1q	H	Me	Q3a
1651	Q1q	H	Me	Q3b
1652	Q1q	H	Me	Q3c
1653	Q1q	H	Me	Q3d
1654	Q1q	H	Me	Q3e
1655	Q1q	H	Me	Q3f
1656	Q1q	H	Me	Q3g
1657	Q1q	H	Me	Q3h
1658	Q1q	H	Me	Q3i
1659	Q1q	H	Me	Q3j
1660	Q1q	H	Me	Q3k
1661	Q1q	H	Me	Q3l
1662	Q1q	H	Me	Q3m
1663	Q1q	H	Me	Q3n
1664	Q1q	H	Me	Q3o

1665	Q1 q	H	Me	Q3 p
1666	Q1 q	H	Me	Q3 q
1667	Q1 q	Me	H	Q3 a
1668	Q1 q	Me	H	Q3 b
1669	Q1 q	Me	H	Q3 c
1670	Q1 q	Me	H	Q3 d
1671	Q1 q	Me	H	Q3 e
1672	Q1 q	Me	H	Q3 f
1673	Q1 q	Me	H	Q3 g
1674	Q1 q	Me	H	Q3 h
1675	Q1 q	Me	H	Q3 i
1676	Q1 q	Me	H	Q3 j
1677	Q1 q	Me	H	Q3 k
1678	Q1 q	Me	H	Q3 l
1679	Q1 q	Me	H	Q3 m
1680	Q1 q	Me	H	Q3 n
1681	Q1 q	Me	H	Q3 o
1682	Q1 q	Me	H	Q3 p
1683	Q1 q	Me	H	Q3 q
1684	Q1 q	Me	Me	Q3 a
1685	Q1 q	Me	Me	Q3 b
1686	Q1 q	Me	Me	Q3 c
1687	Q1 q	Me	Me	Q3 d
1688	Q1 q	Me	Me	Q3 e
1689	Q1 q	Me	Me	Q3 f
1690	Q1 q	Me	Me	Q3 g
1691	Q1 q	Me	Me	Q3 h
1692	Q1 q	Me	Me	Q3 i
1693	Q1 q	Me	Me	Q3 j
1694	Q1 q	Me	Me	Q3 k
1695	Q1 q	Me	Me	Q3 l
1696	Q1 q	Me	Me	Q3 m
1697	Q1 q	Me	Me	Q3 n
1698	Q1 q	Me	Me	Q3 o
1699	Q1 q	Me	Me	Q3 p
1700	Q1 q	Me	Me	Q3 q
1701	Q1 q	CF3	H	Q3 a
1702	Q1 q	CF3	H	Q3 b
1703	Q1 q	CF3	H	Q3 c
1704	Q1 q	CF3	H	Q3 d
1705	Q1 q	CF3	H	Q3 e
1706	Q1 q	CF3	H	Q3 f
1707	Q1 q	CF3	H	Q3 g
1708	Q1 q	CF3	H	Q3 h
1709	Q1 q	CF3	H	Q3 i
1710	Q1 q	CF3	H	Q3 j
1711	Q1 q	CF3	H	Q3 k
1712	Q1 q	CF3	H	Q3 l
1713	Q1 q	CF3	H	Q3 m
1714	Q1 q	CF3	H	Q3 n

1715	Q1q	CF3	H	Q3o
1716	Q1q	CF3	H	Q3p
1717	Q1q	CF3	H	Q3q
1718	Q1q	CF3	Me	Q3a
1719	Q1q	CF3	Me	Q3b
1720	Q1q	CF3	Me	Q3c
1721	Q1q	CF3	Me	Q3d
1722	Q1q	CF3	Me	Q3e
1723	Q1q	CF3	Me	Q3f
1724	Q1q	CF3	Me	Q3g
1725	Q1q	CF3	Me	Q3h
1726	Q1q	CF3	Me	Q3i
1727	Q1q	CF3	Me	Q3j
1728	Q1q	CF3	Me	Q3k
1729	Q1q	CF3	Me	Q3l
1730	Q1q	CF3	Me	Q3m
1731	Q1q	CF3	Me	Q3n
1732	Q1q	CF3	Me	Q3o
1733	Q1q	CF3	Me	Q3p
1734	Q1q	CF3	Me	Q3q
1735	Q1r	H	H	Q3a
1736	Q1r	H	H	Q3b
1737	Q1r	H	H	Q3c
1738	Q1r	H	H	Q3d
1739	Q1r	H	H	Q3e
1740	Q1r	H	H	Q3f
1741	Q1r	H	H	Q3g
1742	Q1r	H	H	Q3h
1743	Q1r	H	H	Q3i
1744	Q1r	H	H	Q3j
1745	Q1r	H	H	Q3k
1746	Q1r	H	H	Q3l
1747	Q1r	H	H	Q3m
1748	Q1r	H	H	Q3n
1749	Q1r	H	H	Q3o
1750	Q1r	H	H	Q3p
1751	Q1r	H	H	Q3q
1752	Q1r	H	Me	Q3a
1753	Q1r	H	Me	Q3b
1754	Q1r	H	Me	Q3c
1755	Q1r	H	Me	Q3d
1756	Q1r	H	Me	Q3e
1757	Q1r	H	Me	Q3f
1758	Q1r	H	Me	Q3g
1759	Q1r	H	Me	Q3h
1760	Q1r	H	Me	Q3i
1761	Q1r	H	Me	Q3j
1762	Q1r	H	Me	Q3k
1763	Q1r	H	Me	Q3l
1764	Q1r	H	Me	Q3m

1765	Q1r	H	Me	Q3n
1766	Q1r	H	Me	Q3o
1767	Q1r	H	Me	Q3p
1768	Q1r	H	Me	Q3q
1769	Q1r	Me	H	Q3a
1770	Q1r	Me	H	Q3b
1771	Q1r	Me	H	Q3c
1772	Q1r	Me	H	Q3d
1773	Q1r	Me	H	Q3e
1774	Q1r	Me	H	Q3f
1775	Q1r	Me	H	Q3g
1776	Q1r	Me	H	Q3h
1777	Q1r	Me	H	Q3i
1778	Q1r	Me	H	Q3j
1779	Q1r	Me	H	Q3k
1780	Q1r	Me	H	Q3l
1781	Q1r	Me	H	Q3m
1782	Q1r	Me	H	Q3n
1783	Q1r	Me	H	Q3o
1784	Q1r	Me	H	Q3p
1785	Q1r	Me	H	Q3q
1786	Q1r	Me	Me	Q3a
1787	Q1r	Me	Me	Q3b
1788	Q1r	Me	Me	Q3c
1789	Q1r	Me	Me	Q3d
1790	Q1r	Me	Me	Q3e
1791	Q1r	Me	Me	Q3f
1792	Q1r	Me	Me	Q3g
1793	Q1r	Me	Me	Q3h
1794	Q1r	Me	Me	Q3i
1795	Q1r	Me	Me	Q3j
1796	Q1r	Me	Me	Q3k
1797	Q1r	Me	Me	Q3l
1798	Q1r	Me	Me	Q3m
1799	Q1r	Me	Me	Q3n
1800	Q1r	Me	Me	Q3o
1801	Q1r	Me	Me	Q3p
1802	Q1r	Me	Me	Q3q
1803	Q1r	CF3	H	Q3a
1804	Q1r	CF3	H	Q3b
1805	Q1r	CF3	H	Q3c
1806	Q1r	CF3	H	Q3d
1807	Q1r	CF3	H	Q3e
1808	Q1r	CF3	H	Q3f
1809	Q1r	CF3	H	Q3g
1810	Q1r	CF3	H	Q3h
1811	Q1r	CF3	H	Q3i
1812	Q1r	CF3	H	Q3j
1813	Q1r	CF3	H	Q3k
1814	Q1r	CF3	H	Q3l

1815	Q1r	CF3	H	Q3m
1816	Q1r	CF3	H	Q3n
1817	Q1r	CF3	H	Q3o
1818	Q1r	CF3	H	Q3p
1819	Q1r	CF3	H	Q3q
1820	Q1r	CF3	Me	Q3a
1821	Q1r	CF3	Me	Q3b
1822	Q1r	CF3	Me	Q3c
1823	Q1r	CF3	Me	Q3d
1824	Q1r	CF3	Me	Q3e
1825	Q1r	CF3	Me	Q3f
1826	Q1r	CF3	Me	Q3g
1827	Q1r	CF3	Me	Q3h
1828	Q1r	CF3	Me	Q3i
1829	Q1r	CF3	Me	Q3j
1830	Q1r	CF3	Me	Q3k
1831	Q1r	CF3	Me	Q3l
1832	Q1r	CF3	Me	Q3m
1833	Q1r	CF3	Me	Q3n
1834	Q1r	CF3	Me	Q3o
1835	Q1r	CF3	Me	Q3p
1836	Q1r	CF3	Me	Q3q
1837	Q1s	H	H	Q3a
1838	Q1s	H	H	Q3b
1839	Q1s	H	H	Q3c
1840	Q1s	H	H	Q3d
1841	Q1s	H	H	Q3e
1842	Q1s	H	H	Q3f
1843	Q1s	H	H	Q3g
1844	Q1s	H	H	Q3h
1845	Q1s	H	H	Q3i
1846	Q1s	H	H	Q3j
1847	Q1s	H	H	Q3k
1848	Q1s	H	H	Q3l
1849	Q1s	H	H	Q3m
1850	Q1s	H	H	Q3n
1851	Q1s	H	H	Q3o
1852	Q1s	H	H	Q3p
1853	Q1s	H	H	Q3q
1854	Q1s	H	Me	Q3a
1855	Q1s	H	Me	Q3b
1856	Q1s	H	Me	Q3c
1857	Q1s	H	Me	Q3d
1858	Q1s	H	Me	Q3e
1859	Q1s	H	Me	Q3f
1860	Q1s	H	Me	Q3g
1861	Q1s	H	Me	Q3h
1862	Q1s	H	Me	Q3i
1863	Q1s	H	Me	Q3j
1864	Q1s	H	Me	Q3k

1865	Q1s	H	Me	Q3l
1866	Q1s	H	Me	Q3m
1867	Q1s	H	Me	Q3n
1868	Q1s	H	Me	Q3o
1869	Q1s	H	Me	Q3p
1870	Q1s	H	Me	Q3q
1871	Q1s	Me	H	Q3a
1872	Q1s	Me	H	Q3b
1873	Q1s	Me	H	Q3c
1874	Q1s	Me	H	Q3d
1875	Q1s	Me	H	Q3e
1876	Q1s	Me	H	Q3f
1877	Q1s	Me	H	Q3g
1878	Q1s	Me	H	Q3h
1879	Q1s	Me	H	Q3i
1880	Q1s	Me	H	Q3j
1881	Q1s	Me	H	Q3k
1882	Q1s	Me	H	Q3l
1883	Q1s	Me	H	Q3m
1884	Q1s	Me	H	Q3n
1885	Q1s	Me	H	Q3o
1886	Q1s	Me	H	Q3p
1887	Q1s	Me	H	Q3q
1888	Q1s	Me	Me	Q3a
1889	Q1s	Me	Me	Q3b
1890	Q1s	Me	Me	Q3c
1891	Q1s	Me	Me	Q3d
1892	Q1s	Me	Me	Q3e
1893	Q1s	Me	Me	Q3f
1894	Q1s	Me	Me	Q3g
1895	Q1s	Me	Me	Q3h
1896	Q1s	Me	Me	Q3i
1897	Q1s	Me	Me	Q3j
1898	Q1s	Me	Me	Q3k
1899	Q1s	Me	Me	Q3l
1900	Q1s	Me	Me	Q3m
1901	Q1s	Me	Me	Q3n
1902	Q1s	Me	Me	Q3o
1903	Q1s	Me	Me	Q3p
1904	Q1s	Me	Me	Q3q
1905	Q1s	CF3	H	Q3a
1906	Q1s	CF3	H	Q3b
1907	Q1s	CF3	H	Q3c
1908	Q1s	CF3	H	Q3d
1909	Q1s	CF3	H	Q3e
1910	Q1s	CF3	H	Q3f
1911	Q1s	CF3	H	Q3g
1912	Q1s	CF3	H	Q3h
1913	Q1s	CF3	H	Q3i
1914	Q1s	CF3	H	Q3j

1915	Q1 s	CF3	H	Q3 k
1916	Q1 s	CF3	H	Q3 l
1917	Q1 s	CF3	H	Q3 m
1918	Q1 s	CF3	H	Q3 n
1919	Q1 s	CF3	H	Q3 o
1920	Q1 s	CF3	H	Q3 p
1921	Q1 s	CF3	H	Q3 q
1922	Q1 s	CF3	Me	Q3 a
1923	Q1 s	CF3	Me	Q3 b
1924	Q1 s	CF3	Me	Q3 c
1925	Q1 s	CF3	Me	Q3 d
1926	Q1 s	CF3	Me	Q3 e
1927	Q1 s	CF3	Me	Q3 f
1928	Q1 s	CF3	Me	Q3 g
1929	Q1 s	CF3	Me	Q3 h
1930	Q1 s	CF3	Me	Q3 i
1931	Q1 s	CF3	Me	Q3 j
1932	Q1 s	CF3	Me	Q3 k
1933	Q1 s	CF3	Me	Q3 l
1934	Q1 s	CF3	Me	Q3 m
1935	Q1 s	CF3	Me	Q3 n
1936	Q1 s	CF3	Me	Q3 o
1937	Q1 s	CF3	Me	Q3 p
1938	Q1 s	CF3	Me	Q3 q
1939	Q1 t	H	H	Q3 a
1940	Q1 t	H	H	Q3 b
1941	Q1 t	H	H	Q3 c
1942	Q1 t	H	H	Q3 d
1943	Q1 t	H	H	Q3 e
1944	Q1 t	H	H	Q3 f
1945	Q1 t	H	H	Q3 g
1946	Q1 t	H	H	Q3 h
1947	Q1 t	H	H	Q3 i
1948	Q1 t	H	H	Q3 j
1949	Q1 t	H	H	Q3 k
1950	Q1 t	H	H	Q3 l
1951	Q1 t	H	H	Q3 m
1952	Q1 t	H	H	Q3 n
1953	Q1 t	H	H	Q3 o
1954	Q1 t	H	H	Q3 p
1955	Q1 t	H	H	Q3 q
1956	Q1 t	H	Me	Q3 a
1957	Q1 t	H	Me	Q3 b
1958	Q1 t	H	Me	Q3 c
1959	Q1 t	H	Me	Q3 d
1960	Q1 t	H	Me	Q3 e
1961	Q1 t	H	Me	Q3 f
1962	Q1 t	H	Me	Q3 g
1963	Q1 t	H	Me	Q3 h
1964	Q1 t	H	Me	Q3 i

1 9 6 5	Q 1 t	H	M e	Q 3 j
1 9 6 6	Q 1 t	H	M e	Q 3 k
1 9 6 7	Q 1 t	H	M e	Q 3 l
1 9 6 8	Q 1 t	H	M e	Q 3 m
1 9 6 9	Q 1 t	H	M e	Q 3 n
1 9 7 0	Q 1 t	H	M e	Q 3 o
1 9 7 1	Q 1 t	H	M e	Q 3 p
1 9 7 2	Q 1 t	H	M e	Q 3 q
1 9 7 3	Q 1 t	M e	H	Q 3 a
1 9 7 4	Q 1 t	M e	H	Q 3 b
1 9 7 5	Q 1 t	M e	H	Q 3 c
1 9 7 6	Q 1 t	M e	H	Q 3 d
1 9 7 7	Q 1 t	M e	H	Q 3 e
1 9 7 8	Q 1 t	M e	H	Q 3 f
1 9 7 9	Q 1 t	M e	H	Q 3 g
1 9 8 0	Q 1 t	M e	H	Q 3 h
1 9 8 1	Q 1 t	M e	H	Q 3 i
1 9 8 2	Q 1 t	M e	H	Q 3 j
1 9 8 3	Q 1 t	M e	H	Q 3 k
1 9 8 4	Q 1 t	M e	H	Q 3 l
1 9 8 5	Q 1 t	M e	H	Q 3 m
1 9 8 6	Q 1 t	M e	H	Q 3 n
1 9 8 7	Q 1 t	M e	H	Q 3 o
1 9 8 8	Q 1 t	M e	H	Q 3 p
1 9 8 9	Q 1 t	M e	H	Q 3 q
1 9 9 0	Q 1 t	M e	M e	Q 3 a
1 9 9 1	Q 1 t	M e	M e	Q 3 b
1 9 9 2	Q 1 t	M e	M e	Q 3 c
1 9 9 3	Q 1 t	M e	M e	Q 3 d
1 9 9 4	Q 1 t	M e	M e	Q 3 e
1 9 9 5	Q 1 t	M e	M e	Q 3 f
1 9 9 6	Q 1 t	M e	M e	Q 3 g
1 9 9 7	Q 1 t	M e	M e	Q 3 h
1 9 9 8	Q 1 t	M e	M e	Q 3 i
1 9 9 9	Q 1 t	M e	M e	Q 3 j
2 0 0 0	Q 1 t	M e	M e	Q 3 k
2 0 0 1	Q 1 t	M e	M e	Q 3 l
2 0 0 2	Q 1 t	M e	M e	Q 3 m
2 0 0 3	Q 1 t	M e	M e	Q 3 n
2 0 0 4	Q 1 t	M e	M e	Q 3 o
2 0 0 5	Q 1 t	M e	M e	Q 3 p
2 0 0 6	Q 1 t	M e	M e	Q 3 q
2 0 0 7	Q 1 t	C F 3	H	Q 3 a
2 0 0 8	Q 1 t	C F 3	H	Q 3 b
2 0 0 9	Q 1 t	C F 3	H	Q 3 c
2 0 1 0	Q 1 t	C F 3	H	Q 3 d
2 0 1 1	Q 1 t	C F 3	H	Q 3 e
2 0 1 2	Q 1 t	C F 3	H	Q 3 f
2 0 1 3	Q 1 t	C F 3	H	Q 3 g
2 0 1 4	Q 1 t	C F 3	H	Q 3 h

2015	Q1 t	CF3	H	Q3 i
2016	Q1 t	CF3	H	Q3 j
2017	Q1 t	CF3	H	Q3 k
2018	Q1 t	CF3	H	Q3 l
2019	Q1 t	CF3	H	Q3 m
2020	Q1 t	CF3	H	Q3 n
2021	Q1 t	CF3	H	Q3 o
2022	Q1 t	CF3	H	Q3 p
2023	Q1 t	CF3	H	Q3 q
2024	Q1 t	CF3	Me	Q3 a
2025	Q1 t	CF3	Me	Q3 b
2026	Q1 t	CF3	Me	Q3 c
2027	Q1 t	CF3	Me	Q3 d
2028	Q1 t	CF3	Me	Q3 e
2029	Q1 t	CF3	Me	Q3 f
2030	Q1 t	CF3	Me	Q3 g
2031	Q1 t	CF3	Me	Q3 h
2032	Q1 t	CF3	Me	Q3 i
2033	Q1 t	CF3	Me	Q3 j
2034	Q1 t	CF3	Me	Q3 k
2035	Q1 t	CF3	Me	Q3 l
2036	Q1 t	CF3	Me	Q3 m
2037	Q1 t	CF3	Me	Q3 n
2038	Q1 t	CF3	Me	Q3 o
2039	Q1 t	CF3	Me	Q3 p
2040	Q1 t	CF3	Me	Q3 q
2041	Q1 u	H	H	Q3 a
2042	Q1 u	H	H	Q3 b
2043	Q1 u	H	H	Q3 c
2044	Q1 u	H	H	Q3 d
2045	Q1 u	H	H	Q3 e
2046	Q1 u	H	H	Q3 f
2047	Q1 u	H	H	Q3 g
2048	Q1 u	H	H	Q3 h
2049	Q1 u	H	H	Q3 i
2050	Q1 u	H	H	Q3 j
2051	Q1 u	H	H	Q3 k
2052	Q1 u	H	H	Q3 l
2053	Q1 u	H	H	Q3 m
2054	Q1 u	H	H	Q3 n
2055	Q1 u	H	H	Q3 o
2056	Q1 u	H	H	Q3 p
2057	Q1 u	H	H	Q3 q
2058	Q1 u	H	Me	Q3 a
2059	Q1 u	H	Me	Q3 b
2060	Q1 u	H	Me	Q3 c
2061	Q1 u	H	Me	Q3 d
2062	Q1 u	H	Me	Q3 e
2063	Q1 u	H	Me	Q3 f
2064	Q1 u	H	Me	Q3 g

2065	Q1u	H	Me	Q3h
2066	Q1u	H	Me	Q3i
2067	Q1u	H	Me	Q3j
2068	Q1u	H	Me	Q3k
2069	Q1u	H	Me	Q3l
2070	Q1u	H	Me	Q3m
2071	Q1u	H	Me	Q3n
2072	Q1u	H	Me	Q3o
2073	Q1u	H	Me	Q3p
2074	Q1u	H	Me	Q3q
2075	Q1u	Me	H	Q3a
2076	Q1u	Me	H	Q3b
2077	Q1u	Me	H	Q3c
2078	Q1u	Me	H	Q3d
2079	Q1u	Me	H	Q3e
2080	Q1u	Me	H	Q3f
2081	Q1u	Me	H	Q3g
2082	Q1u	Me	H	Q3h
2083	Q1u	Me	H	Q3i
2084	Q1u	Me	H	Q3j
2085	Q1u	Me	H	Q3k
2086	Q1u	Me	H	Q3l
2087	Q1u	Me	H	Q3m
2088	Q1u	Me	H	Q3n
2089	Q1u	Me	H	Q3o
2090	Q1u	Me	H	Q3p
2091	Q1u	Me	H	Q3q
2092	Q1u	Me	Me	Q3a
2093	Q1u	Me	Me	Q3b
2094	Q1u	Me	Me	Q3c
2095	Q1u	Me	Me	Q3d
2096	Q1u	Me	Me	Q3e
2097	Q1u	Me	Me	Q3f
2098	Q1u	Me	Me	Q3g
2099	Q1u	Me	Me	Q3h
2100	Q1u	Me	Me	Q3i
2101	Q1u	Me	Me	Q3j
2102	Q1u	Me	Me	Q3k
2103	Q1u	Me	Me	Q3l
2104	Q1u	Me	Me	Q3m
2105	Q1u	Me	Me	Q3n
2106	Q1u	Me	Me	Q3o
2107	Q1u	Me	Me	Q3p
2108	Q1u	Me	Me	Q3q
2109	Q1u	CF3	H	Q3a
2110	Q1u	CF3	H	Q3b
2111	Q1u	CF3	H	Q3c
2112	Q1u	CF3	H	Q3d
2113	Q1u	CF3	H	Q3e
2114	Q1u	CF3	H	Q3f

2115	Q1u	CF3	H	Q3g
2116	Q1u	CF3	H	Q3h
2117	Q1u	CF3	H	Q3i
2118	Q1u	CF3	H	Q3j
2119	Q1u	CF3	H	Q3k
2120	Q1u	CF3	H	Q3l
2121	Q1u	CF3	H	Q3m
2122	Q1u	CF3	H	Q3n
2123	Q1u	CF3	H	Q3o
2124	Q1u	CF3	H	Q3p
2125	Q1u	CF3	H	Q3q
2126	Q1u	CF3	Me	Q3a
2127	Q1u	CF3	Me	Q3b
2128	Q1u	CF3	Me	Q3c
2129	Q1u	CF3	Me	Q3d
2130	Q1u	CF3	Me	Q3e
2131	Q1u	CF3	Me	Q3f
2132	Q1u	CF3	Me	Q3g
2133	Q1u	CF3	Me	Q3h
2134	Q1u	CF3	Me	Q3i
2135	Q1u	CF3	Me	Q3j
2136	Q1u	CF3	Me	Q3k
2137	Q1u	CF3	Me	Q3l
2138	Q1u	CF3	Me	Q3m
2139	Q1u	CF3	Me	Q3n
2140	Q1u	CF3	Me	Q3o
2141	Q1u	CF3	Me	Q3p
2142	Q1u	CF3	Me	Q3q
2143	Q1v	H	H	Q3a
2144	Q1v	H	H	Q3b
2145	Q1v	H	H	Q3c
2146	Q1v	H	H	Q3d
2147	Q1v	H	H	Q3e
2148	Q1v	H	H	Q3f
2149	Q1v	H	H	Q3g
2150	Q1v	H	H	Q3h
2151	Q1v	H	H	Q3i
2152	Q1v	H	H	Q3j
2153	Q1v	H	H	Q3k
2154	Q1v	H	H	Q3l
2155	Q1v	H	H	Q3m
2156	Q1v	H	H	Q3n
2157	Q1v	H	H	Q3o
2158	Q1v	H	H	Q3p
2159	Q1v	H	H	Q3q
2160	Q1v	H	Me	Q3a
2161	Q1v	H	Me	Q3b
2162	Q1v	H	Me	Q3c
2163	Q1v	H	Me	Q3d
2164	Q1v	H	Me	Q3e

2165	Q1v	H	Me	Q3f
2166	Q1v	H	Me	Q3g
2167	Q1v	H	Me	Q3h
2168	Q1v	H	Me	Q3i
2169	Q1v	H	Me	Q3j
2170	Q1v	H	Me	Q3k
2171	Q1v	H	Me	Q3l
2172	Q1v	H	Me	Q3m
2173	Q1v	H	Me	Q3n
2174	Q1v	H	Me	Q3o
2175	Q1v	H	Me	Q3p
2176	Q1v	H	Me	Q3q
2177	Q1v	Me	H	Q3a
2178	Q1v	Me	H	Q3b
2179	Q1v	Me	H	Q3c
2180	Q1v	Me	H	Q3d
2181	Q1v	Me	H	Q3e
2182	Q1v	Me	H	Q3f
2183	Q1v	Me	H	Q3g
2184	Q1v	Me	H	Q3h
2185	Q1v	Me	H	Q3i
2186	Q1v	Me	H	Q3j
2187	Q1v	Me	H	Q3k
2188	Q1v	Me	H	Q3l
2189	Q1v	Me	H	Q3m
2190	Q1v	Me	H	Q3n
2191	Q1v	Me	H	Q3o
2192	Q1v	Me	H	Q3p
2193	Q1v	Me	H	Q3q
2194	Q1v	Me	Me	Q3a
2195	Q1v	Me	Me	Q3b
2196	Q1v	Me	Me	Q3c
2197	Q1v	Me	Me	Q3d
2198	Q1v	Me	Me	Q3e
2199	Q1v	Me	Me	Q3f
2200	Q1v	Me	Me	Q3g
2201	Q1v	Me	Me	Q3h
2202	Q1v	Me	Me	Q3i
2203	Q1v	Me	Me	Q3j
2204	Q1v	Me	Me	Q3k
2205	Q1v	Me	Me	Q3l
2206	Q1v	Me	Me	Q3m
2207	Q1v	Me	Me	Q3n
2208	Q1v	Me	Me	Q3o
2209	Q1v	Me	Me	Q3p
2210	Q1v	Me	Me	Q3q
2211	Q1v	CF3	H	Q3a
2212	Q1v	CF3	H	Q3b
2213	Q1v	CF3	H	Q3c
2214	Q1v	CF3	H	Q3d

2215	Q1v	CF3	H	Q3e
2216	Q1v	CF3	H	Q3f
2217	Q1v	CF3	H	Q3g
2218	Q1v	CF3	H	Q3h
2219	Q1v	CF3	H	Q3i
2220	Q1v	CF3	H	Q3j
2221	Q1v	CF3	H	Q3k
2222	Q1v	CF3	H	Q3l
2223	Q1v	CF3	H	Q3m
2224	Q1v	CF3	H	Q3n
2225	Q1v	CF3	H	Q3o
2226	Q1v	CF3	H	Q3p
2227	Q1v	CF3	H	Q3q
2228	Q1v	CF3	Me	Q3a
2229	Q1v	CF3	Me	Q3b
2230	Q1v	CF3	Me	Q3c
2231	Q1v	CF3	Me	Q3d
2232	Q1v	CF3	Me	Q3e
2233	Q1v	CF3	Me	Q3f
2234	Q1v	CF3	Me	Q3g
2235	Q1v	CF3	Me	Q3h
2236	Q1v	CF3	Me	Q3i
2237	Q1v	CF3	Me	Q3j
2238	Q1v	CF3	Me	Q3k
2239	Q1v	CF3	Me	Q3l
2240	Q1v	CF3	Me	Q3m
2241	Q1v	CF3	Me	Q3n
2242	Q1v	CF3	Me	Q3o
2243	Q1v	CF3	Me	Q3p
2244	Q1v	CF3	Me	Q3q
2245	Q1w	H	H	Q3a
2246	Q1w	H	H	Q3b
2247	Q1w	H	H	Q3c
2248	Q1w	H	H	Q3d
2249	Q1w	H	H	Q3e
2250	Q1w	H	H	Q3f
2251	Q1w	H	H	Q3g
2252	Q1w	H	H	Q3h
2253	Q1w	H	H	Q3i
2254	Q1w	H	H	Q3j
2255	Q1w	H	H	Q3k
2256	Q1w	H	H	Q3l
2257	Q1w	H	H	Q3m
2258	Q1w	H	H	Q3n
2259	Q1w	H	H	Q3o
2260	Q1w	H	H	Q3p
2261	Q1w	H	H	Q3q
2262	Q1w	H	Me	Q3a
2263	Q1w	H	Me	Q3b
2264	Q1w	H	Me	Q3c

2 2 6 5	Q 1 w	H	Me	Q 3 d
2 2 6 6	Q 1 w	H	Me	Q 3 e
2 2 6 7	Q 1 w	H	Me	Q 3 f
2 2 6 8	Q 1 w	H	Me	Q 3 g
2 2 6 9	Q 1 w	H	Me	Q 3 h
2 2 7 0	Q 1 w	H	Me	Q 3 i
2 2 7 1	Q 1 w	H	Me	Q 3 j
2 2 7 2	Q 1 w	H	Me	Q 3 k
2 2 7 3	Q 1 w	H	Me	Q 3 l
2 2 7 4	Q 1 w	H	Me	Q 3 m
2 2 7 5	Q 1 w	H	Me	Q 3 n
2 2 7 6	Q 1 w	H	Me	Q 3 o
2 2 7 7	Q 1 w	H	Me	Q 3 p
2 2 7 8	Q 1 w	H	Me	Q 3 q
2 2 7 9	Q 1 w	Me	H	Q 3 a
2 2 8 0	Q 1 w	Me	H	Q 3 b
2 2 8 1	Q 1 w	Me	H	Q 3 c
2 2 8 2	Q 1 w	Me	H	Q 3 d
2 2 8 3	Q 1 w	Me	H	Q 3 e
2 2 8 4	Q 1 w	Me	H	Q 3 f
2 2 8 5	Q 1 w	Me	H	Q 3 g
2 2 8 6	Q 1 w	Me	H	Q 3 h
2 2 8 7	Q 1 w	Me	H	Q 3 i
2 2 8 8	Q 1 w	Me	H	Q 3 j
2 2 8 9	Q 1 w	Me	H	Q 3 k
2 2 9 0	Q 1 w	Me	H	Q 3 l
2 2 9 1	Q 1 w	Me	H	Q 3 m
2 2 9 2	Q 1 w	Me	H	Q 3 n
2 2 9 3	Q 1 w	Me	H	Q 3 o
2 2 9 4	Q 1 w	Me	H	Q 3 p
2 2 9 5	Q 1 w	Me	H	Q 3 q
2 2 9 6	Q 1 w	Me	Me	Q 3 a
2 2 9 7	Q 1 w	Me	Me	Q 3 b
2 2 9 8	Q 1 w	Me	Me	Q 3 c
2 2 9 9	Q 1 w	Me	Me	Q 3 d
2 3 0 0	Q 1 w	Me	Me	Q 3 e
2 3 0 1	Q 1 w	Me	Me	Q 3 f
2 3 0 2	Q 1 w	Me	Me	Q 3 g
2 3 0 3	Q 1 w	Me	Me	Q 3 h
2 3 0 4	Q 1 w	Me	Me	Q 3 i
2 3 0 5	Q 1 w	Me	Me	Q 3 j
2 3 0 6	Q 1 w	Me	Me	Q 3 k
2 3 0 7	Q 1 w	Me	Me	Q 3 l
2 3 0 8	Q 1 w	Me	Me	Q 3 m
2 3 0 9	Q 1 w	Me	Me	Q 3 n
2 3 1 0	Q 1 w	Me	Me	Q 3 o
2 3 1 1	Q 1 w	Me	Me	Q 3 p
2 3 1 2	Q 1 w	Me	Me	Q 3 q
2 3 1 3	Q 1 w	CF 3	H	Q 3 a
2 3 1 4	Q 1 w	CF 3	H	Q 3 b

2315	Q1w	CF3	H	Q3c
2316	Q1w	CF3	H	Q3d
2317	Q1w	CF3	H	Q3e
2318	Q1w	CF3	H	Q3f
2319	Q1w	CF3	H	Q3g
2320	Q1w	CF3	H	Q3h
2321	Q1w	CF3	H	Q3i
2322	Q1w	CF3	H	Q3j
2323	Q1w	CF3	H	Q3k
2324	Q1w	CF3	H	Q3l
2325	Q1w	CF3	H	Q3m
2326	Q1w	CF3	H	Q3n
2327	Q1w	CF3	H	Q3o
2328	Q1w	CF3	H	Q3p
2329	Q1w	CF3	H	Q3q
2330	Q1w	CF3	Me	Q3a
2331	Q1w	CF3	Me	Q3b
2332	Q1w	CF3	Me	Q3c
2333	Q1w	CF3	Me	Q3d
2334	Q1w	CF3	Me	Q3e
2335	Q1w	CF3	Me	Q3f
2336	Q1w	CF3	Me	Q3g
2337	Q1w	CF3	Me	Q3h
2338	Q1w	CF3	Me	Q3i
2339	Q1w	CF3	Me	Q3j
2340	Q1w	CF3	Me	Q3k
2341	Q1w	CF3	Me	Q3l
2342	Q1w	CF3	Me	Q3m
2343	Q1w	CF3	Me	Q3n
2344	Q1w	CF3	Me	Q3o
2345	Q1w	CF3	Me	Q3p
2346	Q1w	CF3	Me	Q3q
2347	Q1x	H	H	Q3a
2348	Q1x	H	H	Q3b
2349	Q1x	H	H	Q3c
2350	Q1x	H	H	Q3d
2351	Q1x	H	H	Q3e
2352	Q1x	H	H	Q3f
2353	Q1x	H	H	Q3g
2354	Q1x	H	H	Q3h
2355	Q1x	H	H	Q3i
2356	Q1x	H	H	Q3j
2357	Q1x	H	H	Q3k
2358	Q1x	H	H	Q3l
2359	Q1x	H	H	Q3m
2360	Q1x	H	H	Q3n
2361	Q1x	H	H	Q3o
2362	Q1x	H	H	Q3p
2363	Q1x	H	H	Q3q
2364	Q1x	H	Me	Q3a

2365	Q1x	H	Me	Q3b
2366	Q1x	H	Me	Q3c
2367	Q1x	H	Me	Q3d
2368	Q1x	H	Me	Q3e
2369	Q1x	H	Me	Q3f
2370	Q1x	H	Me	Q3g
2371	Q1x	H	Me	Q3h
2372	Q1x	H	Me	Q3i
2373	Q1x	H	Me	Q3j
2374	Q1x	H	Me	Q3k
2375	Q1x	H	Me	Q3l
2376	Q1x	H	Me	Q3m
2377	Q1x	H	Me	Q3n
2378	Q1x	H	Me	Q3o
2379	Q1x	H	Me	Q3p
2380	Q1x	H	Me	Q3q
2381	Q1x	Me	H	Q3a
2382	Q1x	Me	H	Q3b
2383	Q1x	Me	H	Q3c
2384	Q1x	Me	H	Q3d
2385	Q1x	Me	H	Q3e
2386	Q1x	Me	H	Q3f
2387	Q1x	Me	H	Q3g
2388	Q1x	Me	H	Q3h
2389	Q1x	Me	H	Q3i
2390	Q1x	Me	H	Q3j
2391	Q1x	Me	H	Q3k
2392	Q1x	Me	H	Q3l
2393	Q1x	Me	H	Q3m
2394	Q1x	Me	H	Q3n
2395	Q1x	Me	H	Q3o
2396	Q1x	Me	H	Q3p
2397	Q1x	Me	H	Q3q
2398	Q1x	Me	Me	Q3a
2399	Q1x	Me	Me	Q3b
2400	Q1x	Me	Me	Q3c
2401	Q1x	Me	Me	Q3d
2402	Q1x	Me	Me	Q3e
2403	Q1x	Me	Me	Q3f
2404	Q1x	Me	Me	Q3g
2405	Q1x	Me	Me	Q3h
2406	Q1x	Me	Me	Q3i
2407	Q1x	Me	Me	Q3j
2408	Q1x	Me	Me	Q3k
2409	Q1x	Me	Me	Q3l
2410	Q1x	Me	Me	Q3m
2411	Q1x	Me	Me	Q3n
2412	Q1x	Me	Me	Q3o
2413	Q1x	Me	Me	Q3p
2414	Q1x	Me	Me	Q3q

2 4 1 5	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 a
2 4 1 6	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 b
2 4 1 7	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 c
2 4 1 8	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 d
2 4 1 9	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 e
2 4 2 0	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 f
2 4 2 1	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 g
2 4 2 2	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 h
2 4 2 3	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 i
2 4 2 4	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 j
2 4 2 5	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 k
2 4 2 6	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 l
2 4 2 7	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 m
2 4 2 8	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 n
2 4 2 9	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 o
2 4 3 0	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 p
2 4 3 1	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 q
2 4 3 2	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 a
2 4 3 3	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 b
2 4 3 4	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 c
2 4 3 5	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 d
2 4 3 6	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 e
2 4 3 7	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 f
2 4 3 8	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 g
2 4 3 9	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 h
2 4 4 0	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 i
2 4 4 1	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 j
2 4 4 2	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 k
2 4 4 3	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 l
2 4 4 4	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 m
2 4 4 5	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 n
2 4 4 6	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 o
2 4 4 7	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 p
2 4 4 8	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 q
2 4 4 9	Q 1 y	H	H	Q 3 a
2 4 5 0	Q 1 y	H	H	Q 3 b
2 4 5 1	Q 1 y	H	H	Q 3 c
2 4 5 2	Q 1 y	H	H	Q 3 d
2 4 5 3	Q 1 y	H	H	Q 3 e
2 4 5 4	Q 1 y	H	H	Q 3 f
2 4 5 5	Q 1 y	H	H	Q 3 g
2 4 5 6	Q 1 y	H	H	Q 3 h
2 4 5 7	Q 1 y	H	H	Q 3 i
2 4 5 8	Q 1 y	H	H	Q 3 j
2 4 5 9	Q 1 y	H	H	Q 3 k
2 4 6 0	Q 1 y	H	H	Q 3 l
2 4 6 1	Q 1 y	H	H	Q 3 m
2 4 6 2	Q 1 y	H	H	Q 3 n
2 4 6 3	Q 1 y	H	H	Q 3 o
2 4 6 4	Q 1 y	H	H	Q 3 p

2 4 6 5	Q 1 y	H	H	Q 3 q
2 4 6 6	Q 1 y	H	Me	Q 3 a
2 4 6 7	Q 1 y	H	Me	Q 3 b
2 4 6 8	Q 1 y	H	Me	Q 3 c
2 4 6 9	Q 1 y	H	Me	Q 3 d
2 4 7 0	Q 1 y	H	Me	Q 3 e
2 4 7 1	Q 1 y	H	Me	Q 3 f
2 4 7 2	Q 1 y	H	Me	Q 3 g
2 4 7 3	Q 1 y	H	Me	Q 3 h
2 4 7 4	Q 1 y	H	Me	Q 3 i
2 4 7 5	Q 1 y	H	Me	Q 3 j
2 4 7 6	Q 1 y	H	Me	Q 3 k
2 4 7 7	Q 1 y	H	Me	Q 3 l
2 4 7 8	Q 1 y	H	Me	Q 3 m
2 4 7 9	Q 1 y	H	Me	Q 3 n
2 4 8 0	Q 1 y	H	Me	Q 3 o
2 4 8 1	Q 1 y	H	Me	Q 3 p
2 4 8 2	Q 1 y	H	Me	Q 3 q
2 4 8 3	Q 1 y	Me	H	Q 3 a
2 4 8 4	Q 1 y	Me	H	Q 3 b
2 4 8 5	Q 1 y	Me	H	Q 3 c
2 4 8 6	Q 1 y	Me	H	Q 3 d
2 4 8 7	Q 1 y	Me	H	Q 3 e
2 4 8 8	Q 1 y	Me	H	Q 3 f
2 4 8 9	Q 1 y	Me	H	Q 3 g
2 4 9 0	Q 1 y	Me	H	Q 3 h
2 4 9 1	Q 1 y	Me	H	Q 3 i
2 4 9 2	Q 1 y	Me	H	Q 3 j
2 4 9 3	Q 1 y	Me	H	Q 3 k
2 4 9 4	Q 1 y	Me	H	Q 3 l
2 4 9 5	Q 1 y	Me	H	Q 3 m
2 4 9 6	Q 1 y	Me	H	Q 3 n
2 4 9 7	Q 1 y	Me	H	Q 3 o
2 4 9 8	Q 1 y	Me	H	Q 3 p
2 4 9 9	Q 1 y	Me	H	Q 3 q
2 5 0 0	Q 1 y	Me	Me	Q 3 a
2 5 0 1	Q 1 y	Me	Me	Q 3 b
2 5 0 2	Q 1 y	Me	Me	Q 3 c
2 5 0 3	Q 1 y	Me	Me	Q 3 d
2 5 0 4	Q 1 y	Me	Me	Q 3 e
2 5 0 5	Q 1 y	Me	Me	Q 3 f
2 5 0 6	Q 1 y	Me	Me	Q 3 g
2 5 0 7	Q 1 y	Me	Me	Q 3 h
2 5 0 8	Q 1 y	Me	Me	Q 3 i
2 5 0 9	Q 1 y	Me	Me	Q 3 j
2 5 1 0	Q 1 y	Me	Me	Q 3 k
2 5 1 1	Q 1 y	Me	Me	Q 3 l
2 5 1 2	Q 1 y	Me	Me	Q 3 m
2 5 1 3	Q 1 y	Me	Me	Q 3 n
2 5 1 4	Q 1 y	Me	Me	Q 3 o

2515	Q1 y	Me	Me	Q3 p
2516	Q1 y	Me	Me	Q3 q
2517	Q1 y	CF3	H	Q3 a
2518	Q1 y	CF3	H	Q3 b
2519	Q1 y	CF3	H	Q3 c
2520	Q1 y	CF3	H	Q3 d
2521	Q1 y	CF3	H	Q3 e
2522	Q1 y	CF3	H	Q3 f
2523	Q1 y	CF3	H	Q3 g
2524	Q1 y	CF3	H	Q3 h
2525	Q1 y	CF3	H	Q3 i
2526	Q1 y	CF3	H	Q3 j
2527	Q1 y	CF3	H	Q3 k
2528	Q1 y	CF3	H	Q3 l
2529	Q1 y	CF3	H	Q3 m
2530	Q1 y	CF3	H	Q3 n
2531	Q1 y	CF3	H	Q3 o
2532	Q1 y	CF3	H	Q3 p
2533	Q1 y	CF3	H	Q3 q
2534	Q1 y	CF3	Me	Q3 a
2535	Q1 y	CF3	Me	Q3 b
2536	Q1 y	CF3	Me	Q3 c
2537	Q1 y	CF3	Me	Q3 d
2538	Q1 y	CF3	Me	Q3 e
2539	Q1 y	CF3	Me	Q3 f
2540	Q1 y	CF3	Me	Q3 g
2541	Q1 y	CF3	Me	Q3 h
2542	Q1 y	CF3	Me	Q3 i
2543	Q1 y	CF3	Me	Q3 j
2544	Q1 y	CF3	Me	Q3 k
2545	Q1 y	CF3	Me	Q3 l
2546	Q1 y	CF3	Me	Q3 m
2547	Q1 y	CF3	Me	Q3 n
2548	Q1 y	CF3	Me	Q3 o
2549	Q1 y	CF3	Me	Q3 p
2550	Q1 y	CF3	Me	Q3 q
2551	Q1 z	H	H	Q3 a
2552	Q1 z	H	H	Q3 b
2553	Q1 z	H	H	Q3 c
2554	Q1 z	H	H	Q3 d
2555	Q1 z	H	H	Q3 e
2556	Q1 z	H	H	Q3 f
2557	Q1 z	H	H	Q3 g
2558	Q1 z	H	H	Q3 h
2559	Q1 z	H	H	Q3 i
2560	Q1 z	H	H	Q3 j
2561	Q1 z	H	H	Q3 k
2562	Q1 z	H	H	Q3 l
2563	Q1 z	H	H	Q3 m
2564	Q1 z	H	H	Q3 n

2565	Q1z	H	H	Q3o
2566	Q1z	H	H	Q3p
2567	Q1z	H	H	Q3q
2568	Q1z	H	Me	Q3a
2569	Q1z	H	Me	Q3b
2570	Q1z	H	Me	Q3c
2571	Q1z	H	Me	Q3d
2572	Q1z	H	Me	Q3e
2573	Q1z	H	Me	Q3f
2574	Q1z	H	Me	Q3g
2575	Q1z	H	Me	Q3h
2576	Q1z	H	Me	Q3i
2577	Q1z	H	Me	Q3j
2578	Q1z	H	Me	Q3k
2579	Q1z	H	Me	Q3l
2580	Q1z	H	Me	Q3m
2581	Q1z	H	Me	Q3n
2582	Q1z	H	Me	Q3o
2583	Q1z	H	Me	Q3p
2584	Q1z	H	Me	Q3q
2585	Q1z	Me	H	Q3a
2586	Q1z	Me	H	Q3b
2587	Q1z	Me	H	Q3c
2588	Q1z	Me	H	Q3d
2589	Q1z	Me	H	Q3e
2590	Q1z	Me	H	Q3f
2591	Q1z	Me	H	Q3g
2592	Q1z	Me	H	Q3h
2593	Q1z	Me	H	Q3i
2594	Q1z	Me	H	Q3j
2595	Q1z	Me	H	Q3k
2596	Q1z	Me	H	Q3l
2597	Q1z	Me	H	Q3m
2598	Q1z	Me	H	Q3n
2599	Q1z	Me	H	Q3o
2600	Q1z	Me	H	Q3p
2601	Q1z	Me	H	Q3q
2602	Q1z	Me	Me	Q3a
2603	Q1z	Me	Me	Q3b
2604	Q1z	Me	Me	Q3c
2605	Q1z	Me	Me	Q3d
2606	Q1z	Me	Me	Q3e
2607	Q1z	Me	Me	Q3f
2608	Q1z	Me	Me	Q3g
2609	Q1z	Me	Me	Q3h
2610	Q1z	Me	Me	Q3i
2611	Q1z	Me	Me	Q3j
2612	Q1z	Me	Me	Q3k
2613	Q1z	Me	Me	Q3l
2614	Q1z	Me	Me	Q3m

2615	Q1z	Me	Me	Q3n
2616	Q1z	Me	Me	Q3o
2617	Q1z	Me	Me	Q3p
2618	Q1z	Me	Me	Q3q
2619	Q1z	CF3	H	Q3a
2620	Q1z	CF3	H	Q3b
2621	Q1z	CF3	H	Q3c
2622	Q1z	CF3	H	Q3d
2623	Q1z	CF3	H	Q3e
2624	Q1z	CF3	H	Q3f
2625	Q1z	CF3	H	Q3g
2626	Q1z	CF3	H	Q3h
2627	Q1z	CF3	H	Q3i
2628	Q1z	CF3	H	Q3j
2629	Q1z	CF3	H	Q3k
2630	Q1z	CF3	H	Q3l
2631	Q1z	CF3	H	Q3m
2632	Q1z	CF3	H	Q3n
2633	Q1z	CF3	H	Q3o
2634	Q1z	CF3	H	Q3p
2635	Q1z	CF3	H	Q3q
2636	Q1z	CF3	Me	Q3a
2637	Q1z	CF3	Me	Q3b
2638	Q1z	CF3	Me	Q3c
2639	Q1z	CF3	Me	Q3d
2640	Q1z	CF3	Me	Q3e
2641	Q1z	CF3	Me	Q3f
2642	Q1z	CF3	Me	Q3g
2643	Q1z	CF3	Me	Q3h
2644	Q1z	CF3	Me	Q3i
2645	Q1z	CF3	Me	Q3j
2646	Q1z	CF3	Me	Q3k
2647	Q1z	CF3	Me	Q3l
2648	Q1z	CF3	Me	Q3m
2649	Q1z	CF3	Me	Q3n
2650	Q1z	CF3	Me	Q3o
2651	Q1z	CF3	Me	Q3p
2652	Q1z	CF3	Me	Q3q
2653	Q1a	H	H	Q3r
2654	Q1a	H	H	Q3s
2655	Q1a	H	H	Q3t
2656	Q1a	H	H	Q3u
2657	Q1a	H	Me	Q3r
2658	Q1a	H	Me	Q3s
2659	Q1a	H	Me	Q3t
2660	Q1a	H	Me	Q3u
2661	Q1a	Me	H	Q3r
2662	Q1a	Me	H	Q3s
2663	Q1a	Me	H	Q3t
2664	Q1a	Me	H	Q3u

2665	Q1a	Me	Me	Q3r
2666	Q1a	Me	Me	Q3s
2667	Q1a	Me	Me	Q3t
2668	Q1a	Me	Me	Q3u
2669	Q1a	CF3	H	Q3r
2670	Q1a	CF3	H	Q3s
2671	Q1a	CF3	H	Q3t
2672	Q1a	CF3	H	Q3u
2673	Q1a	CF3	Me	Q3r
2674	Q1a	CF3	Me	Q3s
2675	Q1a	CF3	Me	Q3t
2676	Q1a	CF3	Me	Q3u
2677	Q1b	H	H	Q3r
2678	Q1b	H	H	Q3s
2679	Q1b	H	H	Q3t
2680	Q1b	H	H	Q3u
2681	Q1b	H	Me	Q3r
2682	Q1b	H	Me	Q3s
2683	Q1b	H	Me	Q3t
2684	Q1b	H	Me	Q3u
2685	Q1b	Me	H	Q3r
2686	Q1b	Me	H	Q3s
2687	Q1b	Me	H	Q3t
2688	Q1b	Me	H	Q3u
2689	Q1b	Me	Me	Q3r
2690	Q1b	Me	Me	Q3s
2691	Q1b	Me	Me	Q3t
2692	Q1b	Me	Me	Q3u
2693	Q1b	CF3	H	Q3r
2694	Q1b	CF3	H	Q3s
2695	Q1b	CF3	H	Q3t
2696	Q1b	CF3	H	Q3u
2697	Q1b	CF3	Me	Q3r
2698	Q1b	CF3	Me	Q3s
2699	Q1b	CF3	Me	Q3t
2700	Q1b	CF3	Me	Q3u
2701	Q1c	H	H	Q3r
2702	Q1c	H	H	Q3s
2703	Q1c	H	H	Q3t
2704	Q1c	H	H	Q3u
2705	Q1c	H	Me	Q3r
2706	Q1c	H	Me	Q3s
2707	Q1c	H	Me	Q3t
2708	Q1c	H	Me	Q3u
2709	Q1c	Me	H	Q3r
2710	Q1c	Me	H	Q3s
2711	Q1c	Me	H	Q3t
2712	Q1c	Me	H	Q3u
2713	Q1c	Me	Me	Q3r
2714	Q1c	Me	Me	Q3s

2715	Q1c	Me	Me	Q3t
2716	Q1c	Me	Me	Q3u
2717	Q1c	CF3	H	Q3r
2718	Q1c	CF3	H	Q3s
2719	Q1c	CF3	H	Q3t
2720	Q1c	CF3	H	Q3u
2721	Q1c	CF3	Me	Q3r
2722	Q1c	CF3	Me	Q3s
2723	Q1c	CF3	Me	Q3t
2724	Q1c	CF3	Me	Q3u
2725	Q1d	H	H	Q3r
2726	Q1d	H	H	Q3s
2727	Q1d	H	H	Q3t
2728	Q1d	H	H	Q3u
2729	Q1d	H	Me	Q3r
2730	Q1d	H	Me	Q3s
2731	Q1d	H	Me	Q3t
2732	Q1d	H	Me	Q3u
2733	Q1d	Me	H	Q3r
2734	Q1d	Me	H	Q3s
2735	Q1d	Me	H	Q3t
2736	Q1d	Me	H	Q3u
2737	Q1d	Me	Me	Q3r
2738	Q1d	Me	Me	Q3s
2739	Q1d	Me	Me	Q3t
2740	Q1d	Me	Me	Q3u
2741	Q1d	CF3	H	Q3r
2742	Q1d	CF3	H	Q3s
2743	Q1d	CF3	H	Q3t
2744	Q1d	CF3	H	Q3u
2745	Q1d	CF3	Me	Q3r
2746	Q1d	CF3	Me	Q3s
2747	Q1d	CF3	Me	Q3t
2748	Q1d	CF3	Me	Q3u
2749	Q1e	H	H	Q3r
2750	Q1e	H	H	Q3s
2751	Q1e	H	H	Q3t
2752	Q1e	H	H	Q3u
2753	Q1e	H	Me	Q3r
2754	Q1e	H	Me	Q3s
2755	Q1e	H	Me	Q3t
2756	Q1e	H	Me	Q3u
2757	Q1e	Me	H	Q3r
2758	Q1e	Me	H	Q3s
2759	Q1e	Me	H	Q3t
2760	Q1e	Me	H	Q3u
2761	Q1e	Me	Me	Q3r
2762	Q1e	Me	Me	Q3s
2763	Q1e	Me	Me	Q3t
2764	Q1e	Me	Me	Q3u

2765	Q1 e	CF3	H	Q3 r
2766	Q1 e	CF3	H	Q3 s
2767	Q1 e	CF3	H	Q3 t
2768	Q1 e	CF3	H	Q3 u
2769	Q1 e	CF3	Me	Q3 r
2770	Q1 e	CF3	Me	Q3 s
2771	Q1 e	CF3	Me	Q3 t
2772	Q1 e	CF3	Me	Q3 u
2773	Q1 f	H	H	Q3 r
2774	Q1 f	H	H	Q3 s
2775	Q1 f	H	H	Q3 t
2776	Q1 f	H	H	Q3 u
2777	Q1 f	H	Me	Q3 r
2778	Q1 f	H	Me	Q3 s
2779	Q1 f	H	Me	Q3 t
2780	Q1 f	H	Me	Q3 u
2781	Q1 f	Me	H	Q3 r
2782	Q1 f	Me	H	Q3 s
2783	Q1 f	Me	H	Q3 t
2784	Q1 f	Me	H	Q3 u
2785	Q1 f	Me	Me	Q3 r
2786	Q1 f	Me	Me	Q3 s
2787	Q1 f	Me	Me	Q3 t
2788	Q1 f	Me	Me	Q3 u
2789	Q1 f	CF3	H	Q3 r
2790	Q1 f	CF3	H	Q3 s
2791	Q1 f	CF3	H	Q3 t
2792	Q1 f	CF3	H	Q3 u
2793	Q1 f	CF3	Me	Q3 r
2794	Q1 f	CF3	Me	Q3 s
2795	Q1 f	CF3	Me	Q3 t
2796	Q1 f	CF3	Me	Q3 u
2797	Q1 g	H	H	Q3 r
2798	Q1 g	H	H	Q3 s
2799	Q1 g	H	H	Q3 t
2800	Q1 g	H	H	Q3 u
2801	Q1 g	H	Me	Q3 r
2802	Q1 g	H	Me	Q3 s
2803	Q1 g	H	Me	Q3 t
2804	Q1 g	H	Me	Q3 u
2805	Q1 g	Me	H	Q3 r
2806	Q1 g	Me	H	Q3 s
2807	Q1 g	Me	H	Q3 t
2808	Q1 g	Me	H	Q3 u
2809	Q1 g	Me	Me	Q3 r
2810	Q1 g	Me	Me	Q3 s
2811	Q1 g	Me	Me	Q3 t
2812	Q1 g	Me	Me	Q3 u
2813	Q1 g	CF3	H	Q3 r
2814	Q1 g	CF3	H	Q3 s

2815	Q1g	CF3	H	Q3t
2816	Q1g	CF3	H	Q3u
2817	Q1g	CF3	Me	Q3r
2818	Q1g	CF3	Me	Q3s
2819	Q1g	CF3	Me	Q3t
2820	Q1g	CF3	Me	Q3u
2821	Q1h	H	H	Q3r
2822	Q1h	H	H	Q3s
2823	Q1h	H	H	Q3t
2824	Q1h	H	H	Q3u
2825	Q1h	H	Me	Q3r
2826	Q1h	H	Me	Q3s
2827	Q1h	H	Me	Q3t
2828	Q1h	H	Me	Q3u
2829	Q1h	Me	H	Q3r
2830	Q1h	Me	H	Q3s
2831	Q1h	Me	H	Q3t
2832	Q1h	Me	H	Q3u
2833	Q1h	Me	Me	Q3r
2834	Q1h	Me	Me	Q3s
2835	Q1h	Me	Me	Q3t
2836	Q1h	Me	Me	Q3u
2837	Q1h	CF3	H	Q3r
2838	Q1h	CF3	H	Q3s
2839	Q1h	CF3	H	Q3t
2840	Q1h	CF3	H	Q3u
2841	Q1h	CF3	Me	Q3r
2842	Q1h	CF3	Me	Q3s
2843	Q1h	CF3	Me	Q3t
2844	Q1h	CF3	Me	Q3u
2845	Q1i	H	H	Q3r
2846	Q1i	H	H	Q3s
2847	Q1i	H	H	Q3t
2848	Q1i	H	H	Q3u
2849	Q1i	H	Me	Q3r
2850	Q1i	H	Me	Q3s
2851	Q1i	H	Me	Q3t
2852	Q1i	H	Me	Q3u
2853	Q1i	Me	H	Q3r
2854	Q1i	Me	H	Q3s
2855	Q1i	Me	H	Q3t
2856	Q1i	Me	H	Q3u
2857	Q1i	Me	Me	Q3r
2858	Q1i	Me	Me	Q3s
2859	Q1i	Me	Me	Q3t
2860	Q1i	Me	Me	Q3u
2861	Q1i	CF3	H	Q3r
2862	Q1i	CF3	H	Q3s
2863	Q1i	CF3	H	Q3t
2864	Q1i	CF3	H	Q3u

2865	Q1 i	CF3	Me	Q3 r
2866	Q1 i	CF3	Me	Q3 s
2867	Q1 i	CF3	Me	Q3 t
2868	Q1 i	CF3	Me	Q3 u
2869	Q1 j	H	H	Q3 r
2870	Q1 j	H	H	Q3 s
2871	Q1 j	H	H	Q3 t
2872	Q1 j	H	H	Q3 u
2873	Q1 j	H	Me	Q3 r
2874	Q1 j	H	Me	Q3 s
2875	Q1 j	H	Me	Q3 t
2876	Q1 j	H	Me	Q3 u
2877	Q1 j	Me	H	Q3 r
2878	Q1 j	Me	H	Q3 s
2879	Q1 j	Me	H	Q3 t
2880	Q1 j	Me	H	Q3 u
2881	Q1 j	Me	Me	Q3 r
2882	Q1 j	Me	Me	Q3 s
2883	Q1 j	Me	Me	Q3 t
2884	Q1 j	Me	Me	Q3 u
2885	Q1 j	CF3	H	Q3 r
2886	Q1 j	CF3	H	Q3 s
2887	Q1 j	CF3	H	Q3 t
2888	Q1 j	CF3	H	Q3 u
2889	Q1 j	CF3	Me	Q3 r
2890	Q1 j	CF3	Me	Q3 s
2891	Q1 j	CF3	Me	Q3 t
2892	Q1 j	CF3	Me	Q3 u
2893	Q1 k	H	H	Q3 r
2894	Q1 k	H	H	Q3 s
2895	Q1 k	H	H	Q3 t
2896	Q1 k	H	H	Q3 u
2897	Q1 k	H	Me	Q3 r
2898	Q1 k	H	Me	Q3 s
2899	Q1 k	H	Me	Q3 t
2900	Q1 k	H	Me	Q3 u
2901	Q1 k	Me	H	Q3 r
2902	Q1 k	Me	H	Q3 s
2903	Q1 k	Me	H	Q3 t
2904	Q1 k	Me	H	Q3 u
2905	Q1 k	Me	Me	Q3 r
2906	Q1 k	Me	Me	Q3 s
2907	Q1 k	Me	Me	Q3 t
2908	Q1 k	Me	Me	Q3 u
2909	Q1 k	CF3	H	Q3 r
2910	Q1 k	CF3	H	Q3 s
2911	Q1 k	CF3	H	Q3 t
2912	Q1 k	CF3	H	Q3 u
2913	Q1 k	CF3	Me	Q3 r
2914	Q1 k	CF3	Me	Q3 s

2915	Q1k	CF3	Me	Q3t
2916	Q1k	CF3	Me	Q3u
2917	Q1l	H	H	Q3r
2918	Q1l	H	H	Q3s
2919	Q1l	H	H	Q3t
2920	Q1l	H	H	Q3u
2921	Q1l	H	Me	Q3r
2922	Q1l	H	Me	Q3s
2923	Q1l	H	Me	Q3t
2924	Q1l	H	Me	Q3u
2925	Q1l	Me	H	Q3r
2926	Q1l	Me	H	Q3s
2927	Q1l	Me	H	Q3t
2928	Q1l	Me	H	Q3u
2929	Q1l	Me	Me	Q3r
2930	Q1l	Me	Me	Q3s
2931	Q1l	Me	Me	Q3t
2932	Q1l	Me	Me	Q3u
2933	Q1l	CF3	H	Q3r
2934	Q1l	CF3	H	Q3s
2935	Q1l	CF3	H	Q3t
2936	Q1l	CF3	H	Q3u
2937	Q1l	CF3	Me	Q3r
2938	Q1l	CF3	Me	Q3s
2939	Q1l	CF3	Me	Q3t
2940	Q1l	CF3	Me	Q3u
2941	Q1m	H	H	Q3r
2942	Q1m	H	H	Q3s
2943	Q1m	H	H	Q3t
2944	Q1m	H	H	Q3u
2945	Q1m	H	Me	Q3r
2946	Q1m	H	Me	Q3s
2947	Q1m	H	Me	Q3t
2948	Q1m	H	Me	Q3u
2949	Q1m	Me	H	Q3r
2950	Q1m	Me	H	Q3s
2951	Q1m	Me	H	Q3t
2952	Q1m	Me	H	Q3u
2953	Q1m	Me	Me	Q3r
2954	Q1m	Me	Me	Q3s
2955	Q1m	Me	Me	Q3t
2956	Q1m	Me	Me	Q3u
2957	Q1m	CF3	H	Q3r
2958	Q1m	CF3	H	Q3s
2959	Q1m	CF3	H	Q3t
2960	Q1m	CF3	H	Q3u
2961	Q1m	CF3	Me	Q3r
2962	Q1m	CF3	Me	Q3s
2963	Q1m	CF3	Me	Q3t
2964	Q1m	CF3	Me	Q3u

2965	Q1n	H	H	Q3r
2966	Q1n	H	H	Q3s
2967	Q1n	H	H	Q3t
2968	Q1n	H	H	Q3u
2969	Q1n	H	Me	Q3r
2970	Q1n	H	Me	Q3s
2971	Q1n	H	Me	Q3t
2972	Q1n	H	Me	Q3u
2973	Q1n	Me	H	Q3r
2974	Q1n	Me	H	Q3s
2975	Q1n	Me	H	Q3t
2976	Q1n	Me	H	Q3u
2977	Q1n	Me	Me	Q3r
2978	Q1n	Me	Me	Q3s
2979	Q1n	Me	Me	Q3t
2980	Q1n	Me	Me	Q3u
2981	Q1n	CF3	H	Q3r
2982	Q1n	CF3	H	Q3s
2983	Q1n	CF3	H	Q3t
2984	Q1n	CF3	H	Q3u
2985	Q1n	CF3	Me	Q3r
2986	Q1n	CF3	Me	Q3s
2987	Q1n	CF3	Me	Q3t
2988	Q1n	CF3	Me	Q3u
2989	Q1o	H	H	Q3r
2990	Q1o	H	H	Q3s
2991	Q1o	H	H	Q3t
2992	Q1o	H	H	Q3u
2993	Q1o	H	Me	Q3r
2994	Q1o	H	Me	Q3s
2995	Q1o	H	Me	Q3t
2996	Q1o	H	Me	Q3u
2997	Q1o	Me	H	Q3r
2998	Q1o	Me	H	Q3s
2999	Q1o	Me	H	Q3t
3000	Q1o	Me	H	Q3u
3001	Q1o	Me	Me	Q3r
3002	Q1o	Me	Me	Q3s
3003	Q1o	Me	Me	Q3t
3004	Q1o	Me	Me	Q3u
3005	Q1o	CF3	H	Q3r
3006	Q1o	CF3	H	Q3s
3007	Q1o	CF3	H	Q3t
3008	Q1o	CF3	H	Q3u
3009	Q1o	CF3	Me	Q3r
3010	Q1o	CF3	Me	Q3s
3011	Q1o	CF3	Me	Q3t
3012	Q1o	CF3	Me	Q3u
3013	Q1p	H	H	Q3r
3014	Q1p	H	H	Q3s

3015	Q1p	H	H	Q3t
3016	Q1p	H	H	Q3u
3017	Q1p	H	Me	Q3r
3018	Q1p	H	Me	Q3s
3019	Q1p	H	Me	Q3t
3020	Q1p	H	Me	Q3u
3021	Q1p	Me	H	Q3r
3022	Q1p	Me	H	Q3s
3023	Q1p	Me	H	Q3t
3024	Q1p	Me	H	Q3u
3025	Q1p	Me	Me	Q3r
3026	Q1p	Me	Me	Q3s
3027	Q1p	Me	Me	Q3t
3028	Q1p	Me	Me	Q3u
3029	Q1p	CF3	H	Q3r
3030	Q1p	CF3	H	Q3s
3031	Q1p	CF3	H	Q3t
3032	Q1p	CF3	H	Q3u
3033	Q1p	CF3	Me	Q3r
3034	Q1p	CF3	Me	Q3s
3035	Q1p	CF3	Me	Q3t
3036	Q1p	CF3	Me	Q3u
3037	Q1q	H	H	Q3r
3038	Q1q	H	H	Q3s
3039	Q1q	H	H	Q3t
3040	Q1q	H	H	Q3u
3041	Q1q	H	Me	Q3r
3042	Q1q	H	Me	Q3s
3043	Q1q	H	Me	Q3t
3044	Q1q	H	Me	Q3u
3045	Q1q	Me	H	Q3r
3046	Q1q	Me	H	Q3s
3047	Q1q	Me	H	Q3t
3048	Q1q	Me	H	Q3u
3049	Q1q	Me	Me	Q3r
3050	Q1q	Me	Me	Q3s
3051	Q1q	Me	Me	Q3t
3052	Q1q	Me	Me	Q3u
3053	Q1q	CF3	H	Q3r
3054	Q1q	CF3	H	Q3s
3055	Q1q	CF3	H	Q3t
3056	Q1q	CF3	H	Q3u
3057	Q1q	CF3	Me	Q3r
3058	Q1q	CF3	Me	Q3s
3059	Q1q	CF3	Me	Q3t
3060	Q1q	CF3	Me	Q3u
3061	Q1r	H	H	Q3r
3062	Q1r	H	H	Q3s
3063	Q1r	H	H	Q3t
3064	Q1r	H	H	Q3u

3065	Q1r	H	Me	Q3r
3066	Q1r	H	Me	Q3s
3067	Q1r	H	Me	Q3t
3068	Q1r	H	Me	Q3u
3069	Q1r	Me	H	Q3r
3070	Q1r	Me	H	Q3s
3071	Q1r	Me	H	Q3t
3072	Q1r	Me	H	Q3u
3073	Q1r	Me	Me	Q3r
3074	Q1r	Me	Me	Q3s
3075	Q1r	Me	Me	Q3t
3076	Q1r	Me	Me	Q3u
3077	Q1r	CF3	H	Q3r
3078	Q1r	CF3	H	Q3s
3079	Q1r	CF3	H	Q3t
3080	Q1r	CF3	H	Q3u
3081	Q1r	CF3	Me	Q3r
3082	Q1r	CF3	Me	Q3s
3083	Q1r	CF3	Me	Q3t
3084	Q1r	CF3	Me	Q3u
3085	Q1s	H	H	Q3r
3086	Q1s	H	H	Q3s
3087	Q1s	H	H	Q3t
3088	Q1s	H	H	Q3u
3089	Q1s	H	Me	Q3r
3090	Q1s	H	Me	Q3s
3091	Q1s	H	Me	Q3t
3092	Q1s	H	Me	Q3u
3093	Q1s	Me	H	Q3r
3094	Q1s	Me	H	Q3s
3095	Q1s	Me	H	Q3t
3096	Q1s	Me	H	Q3u
3097	Q1s	Me	Me	Q3r
3098	Q1s	Me	Me	Q3s
3099	Q1s	Me	Me	Q3t
3100	Q1s	Me	Me	Q3u
3101	Q1s	CF3	H	Q3r
3102	Q1s	CF3	H	Q3s
3103	Q1s	CF3	H	Q3t
3104	Q1s	CF3	H	Q3u
3105	Q1s	CF3	Me	Q3r
3106	Q1s	CF3	Me	Q3s
3107	Q1s	CF3	Me	Q3t
3108	Q1s	CF3	Me	Q3u
3109	Q1t	H	H	Q3r
3110	Q1t	H	H	Q3s
3111	Q1t	H	H	Q3t
3112	Q1t	H	H	Q3u
3113	Q1t	H	Me	Q3r
3114	Q1t	H	Me	Q3s

3115	Q1t	H	Me	Q3t
3116	Q1t	H	Me	Q3u
3117	Q1t	Me	H	Q3r
3118	Q1t	Me	H	Q3s
3119	Q1t	Me	H	Q3t
3120	Q1t	Me	H	Q3u
3121	Q1t	Me	Me	Q3r
3122	Q1t	Me	Me	Q3s
3123	Q1t	Me	Me	Q3t
3124	Q1t	Me	Me	Q3u
3125	Q1t	CF3	H	Q3r
3126	Q1t	CF3	H	Q3s
3127	Q1t	CF3	H	Q3t
3128	Q1t	CF3	H	Q3u
3129	Q1t	CF3	Me	Q3r
3130	Q1t	CF3	Me	Q3s
3131	Q1t	CF3	Me	Q3t
3132	Q1t	CF3	Me	Q3u
3133	Q1u	H	H	Q3r
3134	Q1u	H	H	Q3s
3135	Q1u	H	H	Q3t
3136	Q1u	H	H	Q3u
3137	Q1u	H	Me	Q3r
3138	Q1u	H	Me	Q3s
3139	Q1u	H	Me	Q3t
3140	Q1u	H	Me	Q3u
3141	Q1u	Me	H	Q3r
3142	Q1u	Me	H	Q3s
3143	Q1u	Me	H	Q3t
3144	Q1u	Me	H	Q3u
3145	Q1u	Me	Me	Q3r
3146	Q1u	Me	Me	Q3s
3147	Q1u	Me	Me	Q3t
3148	Q1u	Me	Me	Q3u
3149	Q1u	CF3	H	Q3r
3150	Q1u	CF3	H	Q3s
3151	Q1u	CF3	H	Q3t
3152	Q1u	CF3	H	Q3u
3153	Q1u	CF3	Me	Q3r
3154	Q1u	CF3	Me	Q3s
3155	Q1u	CF3	Me	Q3t
3156	Q1u	CF3	Me	Q3u
3157	Q1v	H	H	Q3r
3158	Q1v	H	H	Q3s
3159	Q1v	H	H	Q3t
3160	Q1v	H	H	Q3u
3161	Q1v	H	Me	Q3r
3162	Q1v	H	Me	Q3s
3163	Q1v	H	Me	Q3t
3164	Q1v	H	Me	Q3u

3165	Q1v	Me	H	Q3r
3166	Q1v	Me	H	Q3s
3167	Q1v	Me	H	Q3t
3168	Q1v	Me	H	Q3u
3169	Q1v	Me	Me	Q3r
3170	Q1v	Me	Me	Q3s
3171	Q1v	Me	Me	Q3t
3172	Q1v	Me	Me	Q3u
3173	Q1v	CF3	H	Q3r
3174	Q1v	CF3	H	Q3s
3175	Q1v	CF3	H	Q3t
3176	Q1v	CF3	H	Q3u
3177	Q1v	CF3	Me	Q3r
3178	Q1v	CF3	Me	Q3s
3179	Q1v	CF3	Me	Q3t
3180	Q1v	CF3	Me	Q3u
3181	Q1w	H	H	Q3r
3182	Q1w	H	H	Q3s
3183	Q1w	H	H	Q3t
3184	Q1w	H	H	Q3u
3185	Q1w	H	Me	Q3r
3186	Q1w	H	Me	Q3s
3187	Q1w	H	Me	Q3t
3188	Q1w	H	Me	Q3u
3189	Q1w	Me	H	Q3r
3190	Q1w	Me	H	Q3s
3191	Q1w	Me	H	Q3t
3192	Q1w	Me	H	Q3u
3193	Q1w	Me	Me	Q3r
3194	Q1w	Me	Me	Q3s
3195	Q1w	Me	Me	Q3t
3196	Q1w	Me	Me	Q3u
3197	Q1w	CF3	H	Q3r
3198	Q1w	CF3	H	Q3s
3199	Q1w	CF3	H	Q3t
3200	Q1w	CF3	H	Q3u
3201	Q1w	CF3	Me	Q3r
3202	Q1w	CF3	Me	Q3s
3203	Q1w	CF3	Me	Q3t
3204	Q1w	CF3	Me	Q3u
3205	Q1x	H	H	Q3r
3206	Q1x	H	H	Q3s
3207	Q1x	H	H	Q3t
3208	Q1x	H	H	Q3u
3209	Q1x	H	Me	Q3r
3210	Q1x	H	Me	Q3s
3211	Q1x	H	Me	Q3t
3212	Q1x	H	Me	Q3u
3213	Q1x	Me	H	Q3r
3214	Q1x	Me	H	Q3s

3 2 1 5	Q 1 x	Me	H	Q 3 t
3 2 1 6	Q 1 x	Me	H	Q 3 u
3 2 1 7	Q 1 x	Me	Me	Q 3 r
3 2 1 8	Q 1 x	Me	Me	Q 3 s
3 2 1 9	Q 1 x	Me	Me	Q 3 t
3 2 2 0	Q 1 x	Me	Me	Q 3 u
3 2 2 1	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 r
3 2 2 2	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 s
3 2 2 3	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 t
3 2 2 4	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 u
3 2 2 5	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 r
3 2 2 6	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 s
3 2 2 7	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 t
3 2 2 8	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 u
3 2 2 9	Q 1 y	H	H	Q 3 r
3 2 3 0	Q 1 y	H	H	Q 3 s
3 2 3 1	Q 1 y	H	H	Q 3 t
3 2 3 2	Q 1 y	H	H	Q 3 u
3 2 3 3	Q 1 y	H	Me	Q 3 r
3 2 3 4	Q 1 y	H	Me	Q 3 s
3 2 3 5	Q 1 y	H	Me	Q 3 t
3 2 3 6	Q 1 y	H	Me	Q 3 u
3 2 3 7	Q 1 y	Me	H	Q 3 r
3 2 3 8	Q 1 y	Me	H	Q 3 s
3 2 3 9	Q 1 y	Me	H	Q 3 t
3 2 4 0	Q 1 y	Me	H	Q 3 u
3 2 4 1	Q 1 y	Me	Me	Q 3 r
3 2 4 2	Q 1 y	Me	Me	Q 3 s
3 2 4 3	Q 1 y	Me	Me	Q 3 t
3 2 4 4	Q 1 y	Me	Me	Q 3 u
3 2 4 5	Q 1 y	CF 3	H	Q 3 r
3 2 4 6	Q 1 y	CF 3	H	Q 3 s
3 2 4 7	Q 1 y	CF 3	H	Q 3 t
3 2 4 8	Q 1 y	CF 3	H	Q 3 u
3 2 4 9	Q 1 y	CF 3	Me	Q 3 r
3 2 5 0	Q 1 y	CF 3	Me	Q 3 s
3 2 5 1	Q 1 y	CF 3	Me	Q 3 t
3 2 5 2	Q 1 y	CF 3	Me	Q 3 u
3 2 5 3	Q 1 z	H	H	Q 3 r
3 2 5 4	Q 1 z	H	H	Q 3 s
3 2 5 5	Q 1 z	H	H	Q 3 t
3 2 5 6	Q 1 z	H	H	Q 3 u
3 2 5 7	Q 1 z	H	Me	Q 3 r
3 2 5 8	Q 1 z	H	Me	Q 3 s
3 2 5 9	Q 1 z	H	Me	Q 3 t
3 2 6 0	Q 1 z	H	Me	Q 3 u
3 2 6 1	Q 1 z	Me	H	Q 3 r
3 2 6 2	Q 1 z	Me	H	Q 3 s
3 2 6 3	Q 1 z	Me	H	Q 3 t
3 2 6 4	Q 1 z	Me	H	Q 3 u

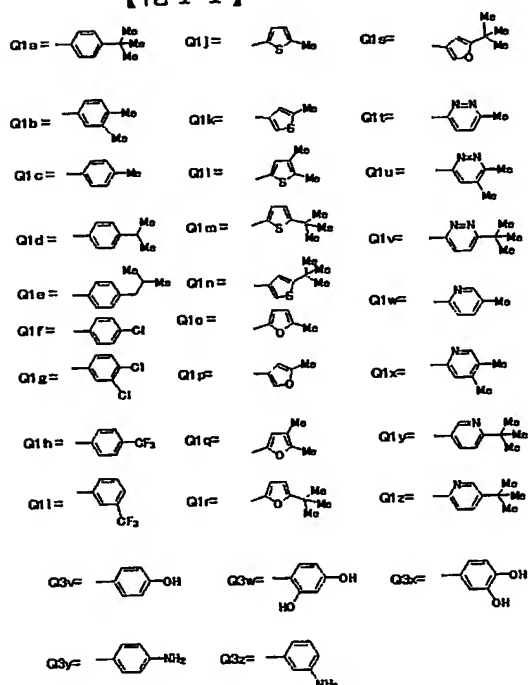
3 2 6 5	Q 1 z	Me	Me	Q 3 r
3 2 6 6	Q 1 z	Me	Me	Q 3 s
3 2 6 7	Q 1 z	Me	Me	Q 3 t
3 2 6 8	Q 1 z	Me	Me	Q 3 u
3 2 6 9	Q 1 z	CF 3	H	Q 3 r
3 2 7 0	Q 1 z	CF 3	H	Q 3 s
3 2 7 1	Q 1 z	CF 3	H	Q 3 t
3 2 7 2	Q 1 z	CF 3	H	Q 3 u
3 2 7 3	Q 1 z	CF 3	Me	Q 3 r
3 2 7 4	Q 1 z	CF 3	Me	Q 3 s
3 2 7 5	Q 1 z	CF 3	Me	Q 3 t
3 2 7 6	Q 1 z	CF 3	Me	Q 3 u

【0185】

131) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が以下に示す第2表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。
なお第2表における記号は以下の置換基を示す。

【0186】

【化11】



【0187】

第2表

番号	R^1	R^2	R^3	R^4
1	Q 1 a	H	H	Q 3 v
2	Q 1 a	H	H	Q 3 w
3	Q 1 a	H	H	Q 3 x
4	Q 1 a	H	H	Q 3 y
5	Q 1 a	H	H	Q 3 z
6	Q 1 a	H	Me	Q 3 v
7	Q 1 a	H	Me	Q 3 w

8	Q 1 a	H	Me	Q 3 x
9	Q 1 a	H	Me	Q 3 y
10	Q 1 a	H	Me	Q 3 z
11	Q 1 a	Me	H	Q 3 v
12	Q 1 a	Me	H	Q 3 w
13	Q 1 a	Me	H	Q 3 x
14	Q 1 a	Me	H	Q 3 y
15	Q 1 a	Me	H	Q 3 z
16	Q 1 a	Me	Me	Q 3 v
17	Q 1 a	Me	Me	Q 3 w
18	Q 1 a	Me	Me	Q 3 x
19	Q 1 a	Me	Me	Q 3 y
20	Q 1 a	Me	Me	Q 3 z
21	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 v
22	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 w
23	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 x
24	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 y
25	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 z
26	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 v
27	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 w
28	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 x
29	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 y
30	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 z
31	Q 1 b	H	H	Q 3 v
32	Q 1 b	H	H	Q 3 w
33	Q 1 b	H	H	Q 3 x
34	Q 1 b	H	H	Q 3 y
35	Q 1 b	H	H	Q 3 z
36	Q 1 b	H	Me	Q 3 v
37	Q 1 b	H	Me	Q 3 w
38	Q 1 b	H	Me	Q 3 x
39	Q 1 b	H	Me	Q 3 y
40	Q 1 b	H	Me	Q 3 z
41	Q 1 b	Me	H	Q 3 v
42	Q 1 b	Me	H	Q 3 w
43	Q 1 b	Me	H	Q 3 x
44	Q 1 b	Me	H	Q 3 y
45	Q 1 b	Me	H	Q 3 z
46	Q 1 b	Me	Me	Q 3 v
47	Q 1 b	Me	Me	Q 3 w
48	Q 1 b	Me	Me	Q 3 x
49	Q 1 b	Me	Me	Q 3 y
50	Q 1 b	Me	Me	Q 3 z
51	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 v
52	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 w
53	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 x
54	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 y
55	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 z
56	Q 1 b	CF 3	Me	Q 3 v
57	Q 1 b	CF 3	Me	Q 3 w

58	Q1b	CF3	Me	Q3x
59	Q1b	CF3	Me	Q3y
60	Q1b	CF3	Me	Q3z
61	Q1c	H	H	Q3v
62	Q1c	H	H	Q3w
63	Q1c	H	H	Q3x
64	Q1c	H	H	Q3y
65	Q1c	H	H	Q3z
66	Q1c	H	Me	Q3v
67	Q1c	H	Me	Q3w
68	Q1c	H	Me	Q3x
69	Q1c	H	Me	Q3y
70	Q1c	H	Me	Q3z
71	Q1c	Me	H	Q3v
72	Q1c	Me	H	Q3w
73	Q1c	Me	H	Q3x
74	Q1c	Me	H	Q3y
75	Q1c	Me	H	Q3z
76	Q1c	Me	Me	Q3v
77	Q1c	Me	Me	Q3w
78	Q1c	Me	Me	Q3x
79	Q1c	Me	Me	Q3y
80	Q1c	Me	Me	Q3z
81	Q1c	CF3	H	Q3v
82	Q1c	CF3	H	Q3w
83	Q1c	CF3	H	Q3x
84	Q1c	CF3	H	Q3y
85	Q1c	CF3	H	Q3z
86	Q1c	CF3	Me	Q3v
87	Q1c	CF3	Me	Q3w
88	Q1c	CF3	Me	Q3x
89	Q1c	CF3	Me	Q3y
90	Q1c	CF3	Me	Q3z
91	Q1d	H	H	Q3v
92	Q1d	H	H	Q3w
93	Q1d	H	H	Q3x
94	Q1d	H	H	Q3y
95	Q1d	H	H	Q3z
96	Q1d	H	Me	Q3v
97	Q1d	H	Me	Q3w
98	Q1d	H	Me	Q3x
99	Q1d	H	Me	Q3y
100	Q1d	H	Me	Q3z
101	Q1d	Me	H	Q3v
102	Q1d	Me	H	Q3w
103	Q1d	Me	H	Q3x
104	Q1d	Me	H	Q3y
105	Q1d	Me	H	Q3z
106	Q1d	Me	Me	Q3v
107	Q1d	Me	Me	Q3w

108	Q1d	Me	Me	Q3x
109	Q1d	Me	Me	Q3y
110	Q1d	Me	Me	Q3z
111	Q1d	CF3	H	Q3v
112	Q1d	CF3	H	Q3w
113	Q1d	CF3	H	Q3x
114	Q1d	CF3	H	Q3y
115	Q1d	CF3	H	Q3z
116	Q1d	CF3	Me	Q3v
117	Q1d	CF3	Me	Q3w
118	Q1d	CF3	Me	Q3x
119	Q1d	CF3	Me	Q3y
120	Q1d	CF3	Me	Q3z
121	Q1e	H	H	Q3v
122	Q1e	H	H	Q3w
123	Q1e	H	H	Q3x
124	Q1e	H	H	Q3y
125	Q1e	H	H	Q3z
126	Q1e	H	Me	Q3v
127	Q1e	H	Me	Q3w
128	Q1e	H	Me	Q3x
129	Q1e	H	Me	Q3y
130	Q1e	H	Me	Q3z
131	Q1e	Me	H	Q3v
132	Q1e	Me	H	Q3w
133	Q1e	Me	H	Q3x
134	Q1e	Me	H	Q3y
135	Q1e	Me	H	Q3z
136	Q1e	Me	Me	Q3v
137	Q1e	Me	Me	Q3w
138	Q1e	Me	Me	Q3x
139	Q1e	Me	Me	Q3y
140	Q1e	Me	Me	Q3z
141	Q1e	CF3	H	Q3v
142	Q1e	CF3	H	Q3w
143	Q1e	CF3	H	Q3x
144	Q1e	CF3	H	Q3y
145	Q1e	CF3	H	Q3z
146	Q1e	CF3	Me	Q3v
147	Q1e	CF3	Me	Q3w
148	Q1e	CF3	Me	Q3x
149	Q1e	CF3	Me	Q3y
150	Q1e	CF3	Me	Q3z
151	Q1f	H	H	Q3v
152	Q1f	H	H	Q3w
153	Q1f	H	H	Q3x
154	Q1f	H	H	Q3y
155	Q1f	H	H	Q3z
156	Q1f	H	Me	Q3v
157	Q1f	H	Me	Q3w

158	Q1 f	H	Me	Q3 x
159	Q1 f	H	Me	Q3 y
160	Q1 f	H	Me	Q3 z
161	Q1 f	Me	H	Q3 v
162	Q1 f	Me	H	Q3 w
163	Q1 f	Me	H	Q3 x
164	Q1 f	Me	H	Q3 y
165	Q1 f	Me	H	Q3 z
166	Q1 f	Me	Me	Q3 v
167	Q1 f	Me	Me	Q3 w
168	Q1 f	Me	Me	Q3 x
169	Q1 f	Me	Me	Q3 y
170	Q1 f	Me	Me	Q3 z
171	Q1 f	CF3	H	Q3 v
172	Q1 f	CF3	H	Q3 w
173	Q1 f	CF3	H	Q3 x
174	Q1 f	CF3	H	Q3 y
175	Q1 f	CF3	H	Q3 z
176	Q1 f	CF3	Me	Q3 v
177	Q1 f	CF3	Me	Q3 w
178	Q1 f	CF3	Me	Q3 x
179	Q1 f	CF3	Me	Q3 y
180	Q1 f	CF3	Me	Q3 z
181	Q1 g	H	H	Q3 v
182	Q1 g	H	H	Q3 w
183	Q1 g	H	H	Q3 x
184	Q1 g	H	H	Q3 y
185	Q1 g	H	H	Q3 z
186	Q1 g	H	Me	Q3 v
187	Q1 g	H	Me	Q3 w
188	Q1 g	H	Me	Q3 x
189	Q1 g	H	Me	Q3 y
190	Q1 g	H	Me	Q3 z
191	Q1 g	Me	H	Q3 v
192	Q1 g	Me	H	Q3 w
193	Q1 g	Me	H	Q3 x
194	Q1 g	Me	H	Q3 y
195	Q1 g	Me	H	Q3 z
196	Q1 g	Me	Me	Q3 v
197	Q1 g	Me	Me	Q3 w
198	Q1 g	Me	Me	Q3 x
199	Q1 g	Me	Me	Q3 y
200	Q1 g	Me	Me	Q3 z
201	Q1 g	CF3	H	Q3 v
202	Q1 g	CF3	H	Q3 w
203	Q1 g	CF3	H	Q3 x
204	Q1 g	CF3	H	Q3 y
205	Q1 g	CF3	H	Q3 z
206	Q1 g	CF3	Me	Q3 v
207	Q1 g	CF3	Me	Q3 w

208	Q1g	CF3	Me	Q3x
209	Q1g	CF3	Me	Q3y
210	Q1g	CF3	Me	Q3z
211	Q1h	H	H	Q3v
212	Q1h	H	H	Q3w
213	Q1h	H	H	Q3x
214	Q1h	H	H	Q3y
215	Q1h	H	H	Q3z
216	Q1h	H	Me	Q3v
217	Q1h	H	Me	Q3w
218	Q1h	H	Me	Q3x
219	Q1h	H	Me	Q3y
220	Q1h	H	Me	Q3z
221	Q1h	Me	H	Q3v
222	Q1h	Me	H	Q3w
223	Q1h	Me	H	Q3x
224	Q1h	Me	H	Q3y
225	Q1h	Me	H	Q3z
226	Q1h	Me	Me	Q3v
227	Q1h	Me	Me	Q3w
228	Q1h	Me	Me	Q3x
229	Q1h	Me	Me	Q3y
230	Q1h	Me	Me	Q3z
231	Q1h	CF3	H	Q3v
232	Q1h	CF3	H	Q3w
233	Q1h	CF3	H	Q3x
234	Q1h	CF3	H	Q3y
235	Q1h	CF3	H	Q3z
236	Q1h	CF3	Me	Q3v
237	Q1h	CF3	Me	Q3w
238	Q1h	CF3	Me	Q3x
239	Q1h	CF3	Me	Q3y
240	Q1h	CF3	Me	Q3z
241	Q1i	H	H	Q3v
242	Q1i	H	H	Q3w
243	Q1i	H	H	Q3x
244	Q1i	H	H	Q3y
245	Q1i	H	H	Q3z
246	Q1i	H	Me	Q3v
247	Q1i	H	Me	Q3w
248	Q1i	H	Me	Q3x
249	Q1i	H	Me	Q3y
250	Q1i	H	Me	Q3z
251	Q1i	Me	H	Q3v
252	Q1i	Me	H	Q3w
253	Q1i	Me	H	Q3x
254	Q1i	Me	H	Q3y
255	Q1i	Me	H	Q3z
256	Q1i	Me	Me	Q3v
257	Q1i	Me	Me	Q3w

258	Q1 i	Me	Me	Q3 x
259	Q1 i	Me	Me	Q3 y
260	Q1 i	Me	Me	Q3 z
261	Q1 i	CF3	H	Q3 v
262	Q1 i	CF3	H	Q3 w
263	Q1 i	CF3	H	Q3 x
264	Q1 i	CF3	H	Q3 y
265	Q1 i	CF3	H	Q3 z
266	Q1 I	CF3	Me	Q3 v
267	Q1 I	CF3	Me	Q3 w
268	Q1 I	CF3	Me	Q3 X
269	Q1 I	CF3	Me	Q3 y
270	Q1 I	CF3	Me	Q3 z
271	Q1 j	H	H	Q3 v
272	Q1 j	H	H	Q3 w
273	Q1 j	H	H	Q3 X
274	Q1 j	H	H	Q3 y
275	Q1 j	H	H	Q3 z
276	Q1 j	H	Me	Q3 v
277	Q1 j	H	Me	Q3 w
278	Q1 j	H	Me	Q3 x
279	Q1 j	H	Me	Q3 y
280	Q1 j	H	Me	Q3 z
281	Q1 j	Me	H	Q3 v
282	Q1 j	Me	H	Q3 w
283	Q1 j	Me	H	Q3 x
284	Q1 j	Me	H	Q3 y
285	Q1 j	Me	H	Q3 z
286	Q1 j	Me	Me	Q3 v
287	Q1 j	Me	Me	Q3 w
288	Q1 j	Me	Me	Q3 x
289	Q1 j	Me	Me	Q3 y
290	Q1 j	Me	Me	Q3 z
291	Q1 j	CF3	H	Q3 v
292	Q1 j	CF3	H	Q3 w
293	Q1 j	CF3	H	Q3 x
294	Q1 j	CF3	H	Q3 y
295	Q1 j	CF3	H	Q3 z
296	Q1 j	CF3	Me	Q3 v
297	Q1 j	CF3	Me	Q3 w
298	Q1 j	CF3	Me	Q3 x
299	Q1 j	CF3	Me	Q3 y
300	Q1 j	CF3	Me	Q3 z
301	Q1 k	H	H	Q3 v
302	Q1 k	H	H	Q3 w
303	Q1 k	H	H	Q3 x
304	Q1 k	H	H	Q3 y
305	Q1 k	H	H	Q3 z
306	Q1 k	H	Me	Q3 v
307	Q1 k	H	Me	Q3 w

308	Q1k	H	Me	Q3x
309	Q1k	H	Me	Q3y
310	Q1k	H	Me	Q3z
311	Q1k	Me	H	Q3v
312	Q1k	Me	H	Q3w
313	Q1k	Me	H	Q3x
314	Q1k	Me	H	Q3y
315	Q1k	Me	H	Q3z
316	Q1k	Me	Me	Q3v
317	Q1k	Me	Me	Q3w
318	Q1k	Me	Me	Q3x
319	Q1k	Me	Me	Q3y
320	Q1k	Me	Me	Q3z
321	Q1k	CF3	H	Q3v
322	Q1k	CF3	H	Q3w
323	Q1k	CF3	H	Q3x
324	Q1k	CF3	H	Q3y
325	Q1k	CF3	H	Q3z
326	Q1k	CF3	Me	Q3v
327	Q1k	CF3	Me	Q3w
328	Q1k	CF3	Me	Q3x
329	Q1k	CF3	Me	Q3y
330	Q1k	CF3	Me	Q3z
331	Q1l	H	H	Q3v
332	Q1l	H	H	Q3w
333	Q1l	H	H	Q3x
334	Q1l	H	H	Q3y
335	Q1l	H	H	Q3z
336	Q1l	H	Me	Q3v
337	Q1l	H	Me	Q3w
338	Q1l	H	Me	Q3x
339	Q1l	H	Me	Q3y
340	Q1l	H	Me	Q3z
341	Q1l	Me	H	Q3v
342	Q1l	Me	H	Q3w
343	Q1l	Me	H	Q3x
344	Q1l	Me	H	Q3y
345	Q1l	Me	H	Q3z
346	Q1l	Me	Me	Q3v
347	Q1l	Me	Me	Q3w
348	Q1l	Me	Me	Q3x
349	Q1l	Me	Me	Q3y
350	Q1l	Me	Me	Q3z
351	Q1l	CF3	H	Q3v
352	Q1l	CF3	H	Q3w
353	Q1l	CF3	H	Q3x
354	Q1l	CF3	H	Q3y
355	Q1l	CF3	H	Q3z
356	Q1l	CF3	Me	Q3v
357	Q1l	CF3	Me	Q3w

358	Q11	CF3	Me	Q3x
359	Q11	CF3	Me	Q3y
360	Q11	CF3	Me	Q3z
361	Q1m	H	H	Q3v
362	Q1m	H	H	Q3w
363	Q1m	H	H	Q3x
364	Q1m	H	H	Q3y
365	Q1m	H	H	Q3z
366	Q1m	H	Me	Q3v
367	Q1m	H	Me	Q3w
368	Q1m	H	Me	Q3x
369	Q1m	H	Me	Q3y
370	Q1m	H	Me	Q3z
371	Q1m	Me	H	Q3v
372	Q1m	Me	H	Q3w
373	Q1m	Me	H	Q3x
374	Q1m	Me	H	Q3y
375	Q1m	Me	H	Q3z
376	Q1m	Me	Me	Q3v
377	Q1m	Me	Me	Q3w
378	Q1m	Me	Me	Q3x
379	Q1m	Me	Me	Q3y
380	Q1m	Me	Me	Q3z
381	Q1m	CF3	H	Q3v
382	Q1m	CF3	H	Q3w
383	Q1m	CF3	H	Q3x
384	Q1m	CF3	H	Q3y
385	Q1m	CF3	H	Q3z
386	Q1m	CF3	Me	Q3v
387	Q1m	CF3	Me	Q3w
388	Q1m	CF3	Me	Q3x
389	Q1m	CF3	Me	Q3y
390	Q1m	CF3	Me	Q3z
391	Q1n	H	H	Q3v
392	Q1n	H	H	Q3w
393	Q1n	H	H	Q3x
394	Q1n	H	H	Q3y
395	Q1n	H	H	Q3z
396	Q1n	H	Me	Q3v
397	Q1n	H	Me	Q3w
398	Q1n	H	Me	Q3x
399	Q1n	H	Me	Q3y
400	Q1n	H	Me	Q3z
401	Q1n	Me	H	Q3v
402	Q1n	Me	H	Q3w
403	Q1n	Me	H	Q3x
404	Q1n	Me	H	Q3y
405	Q1n	Me	H	Q3z
406	Q1n	Me	Me	Q3v
407	Q1n	Me	Me	Q3w

408	Q1n	Me	Me	Q3x
409	Q1n	Me	Me	Q3y
410	Q1n	Me	Me	Q3z
411	Q1n	CF3	H	Q3v
412	Q1n	CF3	H	Q3w
413	Q1n	CF3	H	Q3x
414	Q1n	CF3	H	Q3y
415	Q1n	CF3	H	Q3z
416	Q1n	CF3	Me	Q3v
417	Q1n	CF3	Me	Q3w
418	Q1n	CF3	Me	Q3x
419	Q1n	CF3	Me	Q3y
420	Q1n	CF3	Me	Q3z
421	Q1o	H	H	Q3v
422	Q1o	H	H	Q3w
423	Q1o	H	H	Q3x
424	Q1o	H	H	Q3y
425	Q1o	H	H	Q3z
426	Q1o	H	Me	Q3v
427	Q1o	H	Me	Q3w
428	Q1o	H	Me	Q3x
429	Q1o	H	Me	Q3y
430	Q1o	H	Me	Q3z
431	Q1o	Me	H	Q3v
432	Q1o	Me	H	Q3w
433	Q1o	Me	H	Q3x
434	Q1o	Me	H	Q3y
435	Q1o	Me	H	Q3z
436	Q1o	Me	Me	Q3v
437	Q1o	Me	Me	Q3w
438	Q1o	Me	Me	Q3x
439	Q1o	Me	Me	Q3y
440	Q1o	Me	Me	Q3z
441	Q1o	CF3	H	Q3v
442	Q1o	CF3	H	Q3w
443	Q1o	CF3	H	Q3x
444	Q1o	CF3	H	Q3y
445	Q1o	CF3	H	Q3z
446	Q1o	CF3	Me	Q3v
447	Q1o	CF3	Me	Q3w
448	Q1o	CF3	Me	Q3x
449	Q1o	CF3	Me	Q3y
450	Q1o	CF3	Me	Q3z
451	Q1p	H	H	Q3v
452	Q1p	H	H	Q3w
453	Q1p	H	H	Q3x
454	Q1p	H	H	Q3y
455	Q1p	H	H	Q3z
456	Q1p	H	Me	Q3v
457	Q1p	H	Me	Q3w

458	Q1p	H	Me	Q3x
459	Q1p	H	Me	Q3y
460	Q1p	H	Me	Q3z
461	Q1p	Me	H	Q3v
462	Q1p	Me	H	Q3w
463	Q1p	Me	H	Q3x
464	Q1p	Me	H	Q3y
465	Q1p	Me	H	Q3z
466	Q1p	Me	Me	Q3v
467	Q1p	Me	Me	Q3w
468	Q1p	Me	Me	Q3x
469	Q1p	Me	Me	Q3y
470	Q1p	Me	Me	Q3z
471	Q1p	CF3	H	Q3v
472	Q1p	CF3	H	Q3w
473	Q1p	CF3	H	Q3x
474	Q1p	CF3	H	Q3y
475	Q1p	CF3	H	Q3z
476	Q1p	CF3	Me	Q3v
477	Q1p	CF3	Me	Q3w
478	Q1p	CF3	Me	Q3x
479	Q1p	CF3	Me	Q3y
480	Q1p	CF3	Me	Q3z
481	Q1q	H	H	Q3v
482	Q1q	H	H	Q3w
483	Q1q	H	H	Q3x
484	Q1q	H	H	Q3y
485	Q1q	H	H	Q3z
486	Q1q	H	Me	Q3v
487	Q1q	H	Me	Q3w
488	Q1q	H	Me	Q3x
489	Q1q	H	Me	Q3y
490	Q1q	H	Me	Q3z
491	Q1q	Me	H	Q3v
492	Q1q	Me	H	Q3w
493	Q1q	Me	H	Q3x
494	Q1q	Me	H	Q3y
495	Q1q	Me	H	Q3z
496	Q1q	Me	Me	Q3v
497	Q1q	Me	Me	Q3w
498	Q1q	Me	Me	Q3x
499	Q1q	Me	Me	Q3y
500	Q1q	Me	Me	Q3z
501	Q1q	CF3	H	Q3v
502	Q1q	CF3	H	Q3w
503	Q1q	CF3	H	Q3x
504	Q1q	CF3	H	Q3y
505	Q1q	CF3	H	Q3z
506	Q1q	CF3	Me	Q3v
507	Q1q	CF3	Me	Q3w

508	Q1q	CF3	Me	Q3x
509	Q1q	CF3	Me	Q3y
510	Q1q	CF3	Me	Q3z
511	Q1r	H	H	Q3v
512	Q1r	H	H	Q3w
513	Q1r	H	H	Q3x
514	Q1r	H	H	Q3y
515	Q1r	H	H	Q3z
516	Q1r	H	Me	Q3v
517	Q1r	H	Me	Q3w
518	Q1r	H	Me	Q3x
519	Q1r	H	Me	Q3y
520	Q1r	H	Me	Q3z
521	Q1r	Me	H	Q3v
522	Q1r	Me	H	Q3w
523	Q1r	Me	H	Q3x
524	Q1r	Me	H	Q3y
525	Q1r	Me	H	Q3z
526	Q1r	Me	Me	Q3v
527	Q1r	Me	Me	Q3w
528	Q1r	Me	Me	Q3x
529	Q1r	Me	Me	Q3y
530	Q1r	Me	Me	Q3z
531	Q1r	CF3	H	Q3v
532	Q1r	CF3	H	Q3w
533	Q1r	CF3	H	Q3x
534	Q1r	CF3	H	Q3y
535	Q1r	CF3	H	Q3z
536	Q1r	CF3	Me	Q3v
537	Q1r	CF3	Me	Q3w
538	Q1r	CF3	Me	Q3x
539	Q1r	CF3	Me	Q3y
540	Q1r	CF3	Me	Q3z
541	Q1s	H	H	Q3v
542	Q1s	H	H	Q3w
543	Q1s	H	H	Q3x
544	Q1s	H	H	Q3y
545	Q1s	H	H	Q3z
546	Q1s	H	Me	Q3v
547	Q1s	H	Me	Q3w
548	Q1s	H	Me	Q3x
549	Q1s	H	Me	Q3y
550	Q1s	H	Me	Q3z
551	Q1s	Me	H	Q3v
552	Q1s	Me	H	Q3w
553	Q1s	Me	H	Q3x
554	Q1s	Me	H	Q3y
555	Q1s	Me	H	Q3z
556	Q1s	Me	Me	Q3v
557	Q1s	Me	Me	Q3w

558	Q1s	Me	Me	Q3x
559	Q1s	Me	Me	Q3y
560	Q1s	Me	Me	Q3z
561	Q1s	CF3	H	Q3v
562	Q1s	CF3	H	Q3w
563	Q1s	CF3	H	Q3x
564	Q1s	CF3	H	Q3y
565	Q1s	CF3	H	Q3z
566	Q1s	CF3	Me	Q3v
567	Q1s	CF3	Me	Q3w
568	Q1s	CF3	Me	Q3x
569	Q1s	CF3	Me	Q3y
570	Q1s	CF3	Me	Q3z
571	Q1t	H	H	Q3v
572	Q1t	H	H	Q3w
573	Q1t	H	H	Q3x
574	Q1t	H	H	Q3y
575	Q1t	H	H	Q3z
576	Q1t	H	Me	Q3v
577	Q1t	H	Me	Q3w
578	Q1t	H	Me	Q3x
579	Q1t	H	Me	Q3y
580	Q1t	H	Me	Q3z
581	Q1t	Me	H	Q3v
582	Q1t	Me	H	Q3w
583	Q1t	Me	H	Q3x
584	Q1t	Me	H	Q3y
585	Q1t	Me	H	Q3z
586	Q1t	Me	Me	Q3v
587	Q1t	Me	Me	Q3w
588	Q1t	Me	Me	Q3x
589	Q1t	Me	Me	Q3y
590	Q1t	Me	Me	Q3z
591	Q1t	CF3	H	Q3v
592	Q1t	CF3	H	Q3w
593	Q1t	CF3	H	Q3x
594	Q1t	CF3	H	Q3y
595	Q1t	CF3	H	Q3z
596	Q1t	CF3	Me	Q3v
597	Q1t	CF3	Me	Q3w
598	Q1t	CF3	Me	Q3x
599	Q1t	CF3	Me	Q3y
600	Q1t	CF3	Me	Q3z
601	Q1u	H	H	Q3v
602	Q1u	H	H	Q3w
603	Q1u	H	H	Q3x
604	Q1u	H	H	Q3y
605	Q1u	H	H	Q3z
606	Q1u	H	Me	Q3v
607	Q1u	H	Me	Q3w

608	Q1u	H	Me	Q3x
609	Q1u	H	Me	Q3y
610	Q1u	H	Me	Q3z
611	Q1u	Me	H	Q3v
612	Q1u	Me	H	Q3w
613	Q1u	Me	H	Q3x
614	Q1u	Me	H	Q3y
615	Q1u	Me	H	Q3z
616	Q1u	Me	Me	Q3v
617	Q1u	Me	Me	Q3w
618	Q1u	Me	Me	Q3x
619	Q1u	Me	Me	Q3y
620	Q1u	Me	Me	Q3z
621	Q1u	CF3	H	Q3v
622	Q1u	CF3	H	Q3w
623	Q1u	CF3	H	Q3x
624	Q1u	CF3	H	Q3y
625	Q1u	CF3	H	Q3z
626	Q1u	CF3	Me	Q3v
627	Q1u	CF3	Me	Q3w
628	Q1u	CF3	Me	Q3x
629	Q1u	CF3	Me	Q3y
630	Q1u	CF3	Me	Q3z
631	Q1v	H	H	Q3v
632	Q1v	H	H	Q3w
633	Q1v	H	H	Q3x
634	Q1v	H	H	Q3y
635	Q1v	H	H	Q3z
636	Q1v	H	Me	Q3v
637	Q1v	H	Me	Q3w
638	Q1v	H	Me	Q3x
639	Q1v	H	Me	Q3y
640	Q1v	H	Me	Q3z
641	Q1v	Me	H	Q3v
642	Q1v	Me	H	Q3w
643	Q1v	Me	H	Q3x
644	Q1v	Me	H	Q3y
645	Q1v	Me	H	Q3z
646	Q1v	Me	Me	Q3v
647	Q1v	Me	Me	Q3w
648	Q1v	Me	Me	Q3x
649	Q1v	Me	Me	Q3y
650	Q1v	Me	Me	Q3z
651	Q1v	CF3	H	Q3v
652	Q1v	CF3	H	Q3w
653	Q1v	CF3	H	Q3x
654	Q1v	CF3	H	Q3y
655	Q1v	CF3	H	Q3z
656	Q1v	CF3	Me	Q3v
657	Q1v	CF3	Me	Q3w

658	Q1v	CF3	Me	Q3x
659	Q1v	CF3	Me	Q3y
660	Q1v	CF3	Me	Q3z
661	Q1w	H	H	Q3v
662	Q1w	H	H	Q3w
663	Q1w	H	H	Q3x
664	Q1w	H	H	Q3y
665	Q1w	H	H	Q3z
666	Q1w	H	Me	Q3v
667	Q1w	H	Me	Q3w
668	Q1w	H	Me	Q3x
669	Q1w	H	Me	Q3y
670	Q1w	H	Me	Q3z
671	Q1w	Me	H	Q3v
672	Q1w	Me	H	Q3w
673	Q1w	Me	H	Q3x
674	Q1w	Me	H	Q3y
675	Q1w	Me	H	Q3z
676	Q1w	Me	Me	Q3v
677	Q1w	Me	Me	Q3w
678	Q1w	Me	Me	Q3x
679	Q1w	Me	Me	Q3y
680	Q1w	Me	Me	Q3z
681	Q1w	CF3	H	Q3v
682	Q1w	CF3	H	Q3w
683	Q1w	CF3	H	Q3x
684	Q1w	CF3	H	Q3y
685	Q1w	CF3	H	Q3z
686	Q1w	CF3	Me	Q3v
687	Q1w	CF3	Me	Q3w
688	Q1w	CF3	Me	Q3x
689	Q1w	CF3	Me	Q3y
690	Q1w	CF3	Me	Q3z
691	Q1x	H	H	Q3v
692	Q1x	H	H	Q3w
693	Q1x	H	H	Q3x
694	Q1x	H	H	Q3y
695	Q1x	H	H	Q3z
696	Q1x	H	Me	Q3v
697	Q1x	H	Me	Q3w
698	Q1x	H	Me	Q3x
699	Q1x	H	Me	Q3y
700	Q1x	H	Me	Q3z
701	Q1x	Me	H	Q3v
702	Q1x	Me	H	Q3w
703	Q1x	Me	H	Q3x
704	Q1x	Me	H	Q3y
705	Q1x	Me	H	Q3z
706	Q1x	Me	Me	Q3v
707	Q1x	Me	Me	Q3w

708	Q1 x	Me	Me	Q3 x
709	Q1 x	Me	Me	Q3 y
710	Q1 x	Me	Me	Q3 z
711	Q1 x	CF3	H	Q3 v
712	Q1 x	CF3	H	Q3 w
713	Q1 x	CF3	H	Q3 x
714	Q1 x	CF3	H	Q3 y
715	Q1 x	CF3	H	Q3 z
716	Q1 x	CF3	Me	Q3 v
717	Q1 x	CF3	Me	Q3 w
718	Q1 x	CF3	Me	Q3 x
719	Q1 x	CF3	Me	Q3 y
720	Q1 x	CF3	Me	Q3 z
721	Q1 y	H	H	Q3 v
722	Q1 y	H	H	Q3 w
723	Q1 y	H	H	Q3 x
724	Q1 y	H	H	Q3 y
725	Q1 y	H	H	Q3 z
726	Q1 y	H	Me	Q3 v
727	Q1 y	H	Me	Q3 w
728	Q1 y	H	Me	Q3 x
729	Q1 y	H	Me	Q3 y
730	Q1 y	H	Me	Q3 z
731	Q1 y	Me	H	Q3 v
732	Q1 y	Me	H	Q3 w
733	Q1 y	Me	H	Q3 x
734	Q1 y	Me	H	Q3 y
735	Q1 y	Me	H	Q3 z
736	Q1 y	Me	Me	Q3 v
737	Q1 y	Me	Me	Q3 w
738	Q1 y	Me	Me	Q3 x
739	Q1 y	Me	Me	Q3 y
740	Q1 y	Me	Me	Q3 z
741	Q1 y	CF3	H	Q3 v
742	Q1 y	CF3	H	Q3 w
743	Q1 y	CF3	H	Q3 x
744	Q1 y	CF3	H	Q3 y
745	Q1 y	CF3	H	Q3 z
746	Q1 y	CF3	Me	Q3 v
747	Q1 y	CF3	Me	Q3 w
748	Q1 y	CF3	Me	Q3 x
749	Q1 y	CF3	Me	Q3 y
750	Q1 y	CF3	Me	Q3 z
751	Q1 z	H	H	Q3 v
752	Q1 z	H	H	Q3 w
753	Q1 z	H	H	Q3 x
754	Q1 z	H	H	Q3 y
755	Q1 z	H	H	Q3 z
756	Q1 z	H	Me	Q3 v
757	Q1 z	H	Me	Q3 w

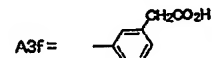
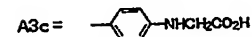
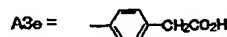
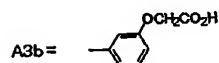
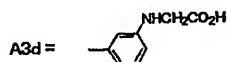
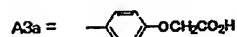
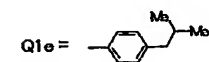
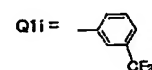
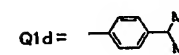
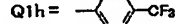
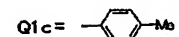
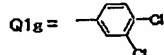
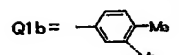
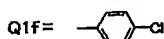
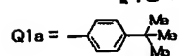
758	Q1z	H	Me	Q3x
759	Q1z	H	Me	Q3y
760	Q1z	H	Me	Q3z
761	Q1z	Me	H	Q3v
762	Q1z	Me	H	Q3w
763	Q1z	Me	H	Q3x
764	Q1z	Me	H	Q3y
765	Q1z	Me	H	Q3z
766	Q1z	Me	Me	Q3v
767	Q1z	Me	Me	Q3w
768	Q1z	Me	Me	Q3x
769	Q1z	Me	Me	Q3y
770	Q1z	Me	Me	Q3z
771	Q1z	CF3	H	Q3v
772	Q1z	CF3	H	Q3w
773	Q1z	CF3	H	Q3x
774	Q1z	CF3	H	Q3y
775	Q1z	CF3	H	Q3z
776	Q1z	CF3	Me	Q3v
777	Q1z	CF3	Me	Q3w
778	Q1z	CF3	Me	Q3x
779	Q1z	CF3	Me	Q3y
780	Q1z	CF3	Me	Q3z

【0188】

132) R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が以下に示す第3表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第3表における記号は以下の置換基を示す。

【0189】

【化12】



【0190】

第3表

番号	R^7	R^8	R^9	R^{10}
----	-------	-------	-------	----------

1	Q 1 a	Me	Me	A 3 a
2	Q 1 a	Me	Me	A 3 b
3	Q 1 a	Me	Me	A 3 c
4	Q 1 a	Me	Me	A 3 d
5	Q 1 a	Me	Me	A 3 e
6	Q 1 a	Me	Me	A 3 f
7	Q 1 a	Me	H	A 3 a
8	Q 1 a	Me	H	A 3 b
9	Q 1 a	Me	H	A 3 c
10	Q 1 a	Me	H	A 3 d
11	Q 1 a	Me	H	A 3 e
12	Q 1 a	Me	H	A 3 f
13	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 a
14	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 b
15	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 c
16	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 d
17	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 e
18	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 f
19	Q 1 a	CF 3	H	A 3 a
20	Q 1 a	CF 3	H	A 3 b
21	Q 1 a	CF 3	H	A 3 c
22	Q 1 a	CF 3	H	A 3 d
23	Q 1 a	CF 3	H	A 3 e
24	Q 1 a	CF 3	H	A 3 f
25	Q 1 b	Me	Me	A 3 a
26	Q 1 b	Me	Me	A 3 b
27	Q 1 b	Me	Me	A 3 c
28	Q 1 b	Me	Me	A 3 d
29	Q 1 b	Me	Me	A 3 e
30	Q 1 b	Me	Me	A 3 f
31	Q 1 b	Me	H	A 3 a
32	Q 1 b	Me	H	A 3 b
33	Q 1 b	Me	H	A 3 c
34	Q 1 b	Me	H	A 3 d
35	Q 1 b	Me	H	A 3 e
36	Q 1 b	Me	H	A 3 f
37	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 a
38	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 b
39	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 c
40	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 d
41	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 e
42	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 f
43	Q 1 b	CF 3	H	A 3 a
44	Q 1 b	CF 3	H	A 3 b
45	Q 1 b	CF 3	H	A 3 c
46	Q 1 b	CF 3	H	A 3 d
47	Q 1 b	CF 3	H	A 3 e
48	Q 1 b	CF 3	H	A 3 f
49	Q 1 c	Me	Me	A 3 a
50	Q 1 c	Me	Me	A 3 b

5 1	Q 1 c	M e	M e	A 3 c
5 2	Q 1 c	M e	M e	A 3 d
5 3	Q 1 c	M e	M e	A 3 e
5 4	Q 1 c	M e	M e	A 3 f
5 5	Q 1 c	M e	H	A 3 a
5 6	Q 1 c	M e	H	A 3 b
5 7	Q 1 c	M e	H	A 3 c
5 8	Q 1 c	M e	H	A 3 d
5 9	Q 1 c	M e	H	A 3 e
6 0	Q 1 c	M e	H	A 3 f
6 1	Q 1 c	C F 3	M e	A 3 a
6 2	Q 1 c	C F 3	M e	A 3 b
6 3	Q 1 c	C F 3	M e	A 3 c
6 4	Q 1 c	C F 3	M e	A 3 d
6 5	Q 1 c	C F 3	M e	A 3 e
6 6	Q 1 c	C F 3	M e	A 3 f
6 7	Q 1 c	C F 3	H	A 3 a
6 8	Q 1 c	C F 3	H	A 3 b
6 9	Q 1 c	C F 3	H	A 3 c
7 0	Q 1 c	C F 3	H	A 3 d
7 1	Q 1 c	C F 3	H	A 3 e
7 2	Q 1 c	C F 3	H	A 3 f
7 3	Q 1 d	M e	M e	A 3 a
7 4	Q 1 d	M e	M e	A 3 b
7 5	Q 1 d	M e	M e	A 3 c
7 6	Q 1 d	M e	M e	A 3 d
7 7	Q 1 d	M e	M e	A 3 e
7 8	Q 1 d	M e	M e	A 3 f
7 9	Q 1 d	M e	H	A 3 a
8 0	Q 1 d	M e	H	A 3 b
8 1	Q 1 d	M e	H	A 3 c
8 2	Q 1 d	M e	H	A 3 d
8 3	Q 1 d	M e	H	A 3 e
8 4	Q 1 d	M e	H	A 3 f
8 5	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 a
8 6	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 b
8 7	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 c
8 8	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 d
8 9	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 e
9 0	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 f
9 1	Q 1 d	C F 3	H	A 3 a
9 2	Q 1 d	C F 3	H	A 3 b
9 3	Q 1 d	C F 3	H	A 3 c
9 4	Q 1 d	C F 3	H	A 3 d
9 5	Q 1 d	C F 3	H	A 3 e
9 6	Q 1 d	C F 3	H	A 3 f
9 7	Q 1 e	M e	M e	A 3 a
9 8	Q 1 e	M e	M e	A 3 b
9 9	Q 1 e	M e	M e	A 3 c
1 0 0	Q 1 e	M e	M e	A 3 d

101	Q1e	Me	Me	A3e
102	Q1e	Me	Me	A3f
103	Q1e	Me	H	A3a
104	Q1e	Me	H	A3b
105	Q1e	Me	H	A3c
106	Q1e	Me	H	A3d
107	Q1e	Me	H	A3e
108	Q1e	Me	H	A3f
109	Q1e	CF3	Me	A3a
110	Q1e	CF3	Me	A3b
111	Q1e	CF3	Me	A3c
112	Q1e	CF3	Me	A3d
113	Q1e	CF3	Me	A3e
114	Q1e	CF3	Me	A3f
115	Q1e	CF3	H	A3a
116	Q1e	CF3	H	A3b
117	Q1e	CF3	H	A3c
118	Q1e	CF3	H	A3d
119	Q1e	CF3	H	A3e
120	Q1e	CF3	H	A3f
121	Q1f	Me	Me	A3a
122	Q1f	Me	Me	A3b
123	Q1f	Me	Me	A3c
124	Q1f	Me	Me	A3d
125	Q1f	Me	Me	A3e
126	Q1f	Me	Me	A3f
127	Q1f	Me	H	A3a
128	Q1f	Me	H	A3b
129	Q1f	Me	H	A3c
130	Q1f	Me	H	A3d
131	Q1f	Me	H	A3e
132	Q1f	Me	H	A3f
133	Q1f	CF3	Me	A3a
134	Q1f	CF3	Me	A3b
135	Q1f	CF3	Me	A3c
136	Q1f	CF3	Me	A3d
137	Q1f	CF3	Me	A3e
138	Q1f	CF3	Me	A3f
139	Q1f	CF3	H	A3a
140	Q1f	CF3	H	A3b
141	Q1f	CF3	H	A3c
142	Q1f	CF3	H	A3d
143	Q1f	CF3	H	A3e
144	Q1f	CF3	H	A3f
145	Q1g	Me	Me	A3a
146	Q1g	Me	Me	A3b
147	Q1g	Me	Me	A3c
148	Q1g	Me	Me	A3d
149	Q1g	Me	Me	A3e
150	Q1g	Me	Me	A3f

1 5 1	Q 1 g	M e	H	A 3 a
1 5 2	Q 1 g	M e	H	A 3 b
1 5 3	Q 1 g	M e	H	A 3 c
1 5 4	Q 1 g	M e	H	A 3 d
1 5 5	Q 1 g	M e	H	A 3 e
1 5 6	Q 1 g	M e	H	A 3 f
1 5 7	Q 1 g	C F 3	M e	A 3 a
1 5 8	Q 1 g	C F 3	M e	A 3 b
1 5 9	Q 1 g	C F 3	M e	A 3 c
1 6 0	Q 1 g	C F 3	M e	A 3 d
1 6 1	Q 1 g	C F 3	M e	A 3 e
1 6 2	Q 1 g	C F 3	M e	A 3 f
1 6 3	Q 1 g	C F 3	H	A 3 a
1 6 4	Q 1 g	C F 3	H	A 3 b
1 6 5	Q 1 g	C F 3	H	A 3 c
1 6 6	Q 1 g	C F 3	H	A 3 d
1 6 7	Q 1 g	C F 3	H	A 3 e
1 6 8	Q 1 g	C F 3	H	A 3 f
1 6 9	Q 1 h	M e	M e	A 3 a
1 7 0	Q 1 h	M e	M e	A 3 b
1 7 1	Q 1 h	M e	M e	A 3 c
1 7 2	Q 1 h	M e	M e	A 3 d
1 7 3	Q 1 h	M e	M e	A 3 e
1 7 4	Q 1 h	M e	M e	A 3 f
1 7 5	Q 1 h	M e	H	A 3 a
1 7 6	Q 1 h	M e	H	A 3 b
1 7 7	Q 1 h	M e	H	A 3 c
1 7 8	Q 1 h	M e	H	A 3 d
1 7 9	Q 1 h	M e	H	A 3 e
1 8 0	Q 1 h	M e	H	A 3 f
1 8 1	Q 1 h	C F 3	M e	A 3 a
1 8 2	Q 1 h	C F 3	M e	A 3 b
1 8 3	Q 1 h	C F 3	M e	A 3 c
1 8 4	Q 1 h	C F 3	M e	A 3 d
1 8 5	Q 1 h	C F 3	M e	A 3 e
1 8 6	Q 1 h	C F 3	M e	A 3 f
1 8 7	Q 1 h	C F 3	H	A 3 a
1 8 8	Q 1 h	C F 3	H	A 3 b
1 8 9	Q 1 h	C F 3	H	A 3 c
1 9 0	Q 1 h	C F 3	H	A 3 d
1 9 1	Q 1 h	C F 3	H	A 3 e
1 9 2	Q 1 h	C F 3	H	A 3 f
1 9 3	Q 1 i	M e	M e	A 3 a
1 9 4	Q 1 i	M e	M e	A 3 b
1 9 5	Q 1 i	M e	M e	A 3 c
1 9 6	Q 1 i	M e	M e	A 3 d
1 9 7	Q 1 i	M e	M e	A 3 e
1 9 8	Q 1 i	M e	M e	A 3 f
1 9 9	Q 1 i	M e	H	A 3 a
2 0 0	Q 1 i	M e	H	A 3 b

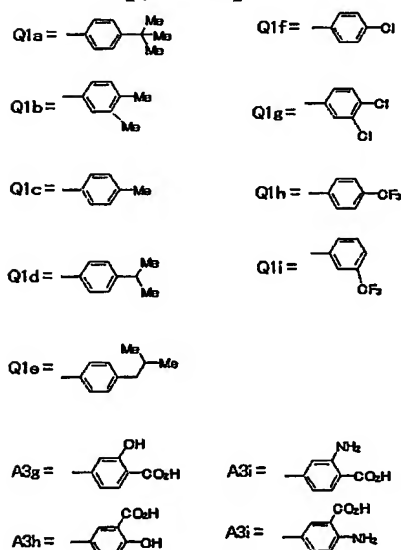
201	Q1i	Me	H	A3c
202	Q1i	Me	H	A3d
203	Q1i	Me	H	A3e
204	Q1i	Me	H	A3f
205	Q1i	CF3	Me	A3a
206	Q1i	CF3	Me	A3b
207	Q1i	CF3	Me	A3c
208	Q1i	CF3	Me	A3d
209	Q1i	CF3	Me	A3e
210	Q1i	CF3	Me	A3f
211	Q1i	CF3	H	A3a
212	Q1i	CF3	H	A3b
213	Q1i	CF3	H	A3c
214	Q1i	CF3	H	A3d
215	Q1i	CF3	H	A3e
216	Q1i	CF3	H	A3f

【0191】

133) R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} が以下に示す第4表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第4表における記号は以下の置換基を示す。

【0192】

【化13】



【0193】

第4表

No	R^{12}	R^{13}	R^{14}	R^{15}
1	Q1a	Me	H	A3g
2	Q1a	Me	H	A3h
3	Q1a	Me	H	A3i
4	Q1a	Me	H	A3j
5	Q1a	Me	Me	A3g
6	Q1a	Me	Me	A3h
7	Q1a	Me	Me	A3i

8	Q 1 a	Me	Me	A 3 j
9	Q 1 a	CF 3	H	A 3 g
1 0	Q 1 a	CF 3	H	A 3 h
1 1	Q 1 a	CF 3	H	A 3 i
1 2	Q 1 a	CF 3	H	A 3 j
1 3	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 g
1 4	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 h
1 5	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 i
1 6	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 j
1 7	Q 1 b	Me	H	A 3 g
1 8	Q 1 b	Me	H	A 3 h
1 9	Q 1 b	Me	H	A 3 i
2 0	Q 1 b	Me	H	A 3 j
2 1	Q 1 b	Me	Me	A 3 g
2 2	Q 1 b	Me	Me	A 3 h
2 3	Q 1 b	Me	Me	A 3 i
2 4	Q 1 b	Me	Me	A 3 j
2 5	Q 1 b	CF 3	H	A 3 g
2 6	Q 1 b	CF 3	H	A 3 h
2 7	Q 1 b	CF 3	H	A 3 i
2 8	Q 1 b	CF 3	H	A 3 j
2 9	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 g
3 0	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 h
3 1	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 i
3 2	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 j
3 3	Q 1 c	Me	H	A 3 g
3 4	Q 1 c	Me	H	A 3 h
3 5	Q 1 c	Me	H	A 3 i
3 6	Q 1 c	Me	H	A 3 j
3 7	Q 1 c	Me	Me	A 3 g
3 8	Q 1 c	Me	Me	A 3 h
3 9	Q 1 c	Me	Me	A 3 i
4 0	Q 1 c	Me	Me	A 3 j
4 1	Q 1 c	CF 3	H	A 3 g
4 2	Q 1 c	CF 3	H	A 3 h
4 3	Q 1 c	CF 3	H	A 3 i
4 4	Q 1 c	CF 3	H	A 3 j
4 5	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 g
4 6	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 h
4 7	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 i
4 8	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 j
4 9	Q 1 d	Me	H	A 3 g
5 0	Q 1 d	Me	H	A 3 h
5 1	Q 1 d	Me	H	A 3 i
5 2	Q 1 d	Me	H	A 3 j
5 3	Q 1 d	Me	Me	A 3 g
5 4	Q 1 d	Me	Me	A 3 h
5 5	Q 1 d	Me	Me	A 3 i
5 6	Q 1 d	Me	Me	A 3 j
5 7	Q 1 d	CF 3	H	A 3 g

5 8	Q 1 d	C F 3	H	A 3 h
5 9	Q 1 d	C F 3	H	A 3 i
6 0	Q 1 d	C F 3	H	A 3 j
6 1	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 g
6 2	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 h
6 3	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 i
6 4	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 j
6 5	Q 1 e	M e	H	A 3 g
6 6	Q 1 e	M e	H	A 3 h
6 7	Q 1 e	M e	H	A 3 i
6 8	Q 1 e	M e	H	A 3 j
6 9	Q 1 e	M e	M e	A 3 g
7 0	Q 1 e	M e	M e	A 3 h
7 1	Q 1 e	M e	M e	A 3 i
7 2	Q 1 e	M e	M e	A 3 j
7 3	Q 1 e	C F 3	H	A 3 g
7 4	Q 1 e	C F 3	H	A 3 h
7 5	Q 1 e	C F 3	H	A 3 i
7 6	Q 1 e	C F 3	H	A 3 j
7 7	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 g
7 8	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 h
7 9	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 i
8 0	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 j
8 1	Q 1 f	M e	H	A 3 g
8 2	Q 1 f	M e	H	A 3 h
8 3	Q 1 f	M e	H	A 3 i
8 4	Q 1 f	M e	H	A 3 j
8 5	Q 1 f	M e	M e	A 3 g
8 6	Q 1 f	M e	M e	A 3 h
8 7	Q 1 f	M e	M e	A 3 i
8 8	Q 1 f	M e	M e	A 3 j
8 9	Q 1 f	C F 3	H	A 3 g
9 0	Q 1 f	C F 3	H	A 3 h
9 1	Q 1 f	C F 3	H	A 3 i
9 2	Q 1 f	C F 3	H	A 3 j
9 3	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 g
9 4	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 h
9 5	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 i
9 6	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 j
9 7	Q 1 g	M e	H	A 3 g
9 8	Q 1 g	M e	H	A 3 h
9 9	Q 1 g	M e	H	A 3 i
1 0 0	Q 1 g	M e	H	A 3 j
1 0 1	Q 1 g	M e	M e	A 3 g
1 0 2	Q 1 g	M e	M e	A 3 h
1 0 3	Q 1 g	M e	M e	A 3 i
1 0 4	Q 1 g	M e	M e	A 3 j
1 0 5	Q 1 g	C F 3	H	A 3 g
1 0 6	Q 1 g	C F 3	H	A 3 h
1 0 7	Q 1 g	C F 3	H	A 3 i

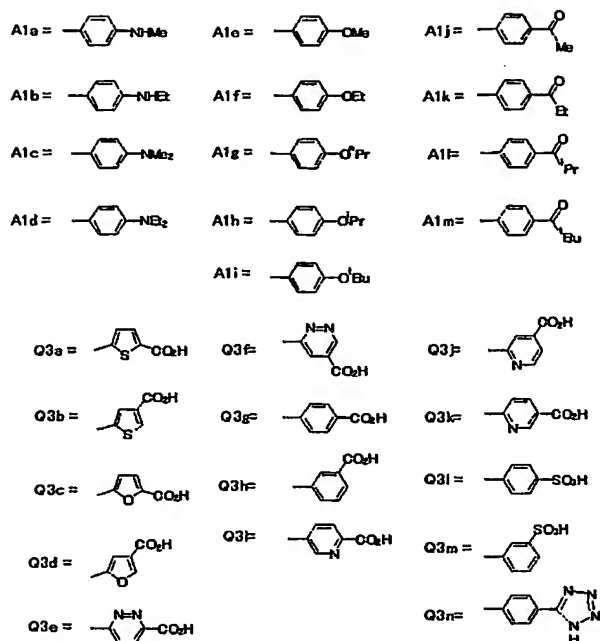
108	Q1 g	CF3	H	A3 j
109	Q1 g	CF3	Me	A3 g
110	Q1 g	CF3	Me	A3 h
111	Q1 g	CF3	Me	A3 i
112	Q1 g	CF3	Me	A3 j
113	Q1 h	Me	H	A3 g
114	Q1 h	Me	H	A3 h
115	Q1 h	Me	H	A3 i
116	Q1 h	Me	H	A3 j
117	Q1 h	Me	Me	A3 g
118	Q1 h	Me	Me	A3 h
119	Q1 h	Me	Me	A3 i
120	Q1 h	Me	Me	A3 j
121	Q1 h	CF3	H	A3 g
122	Q1 h	CF3	H	A3 h
123	Q1 h	CF3	H	A3 i
124	Q1 h	CF3	H	A3 j
125	Q1 h	CF3	Me	A3 g
126	Q1 h	CF3	Me	A3 h
127	Q1 h	CF3	Me	A3 i
128	Q1 h	CF3	Me	A3 j
129	Q1 i	Me	H	A3 g
130	Q1 i	Me	H	A3 h
131	Q1 i	Me	H	A3 i
132	Q1 i	Me	H	A3 j
133	Q1 i	Me	Me	A3 g
134	Q1 i	Me	Me	A3 h
135	Q1 i	Me	Me	A3 i
136	Q1 i	Me	Me	A3 j
137	Q1 i	CF3	H	A3 g
138	Q1 i	CF3	H	A3 h
139	Q1 i	CF3	H	A3 i
140	Q1 i	CF3	H	A3 j
141	Q1 i	CF3	Me	A3 g
142	Q1 i	CF3	Me	A3 h
143	Q1 i	CF3	Me	A3 i
144	Q1 i	CF3	Me	A3 j

【0194】

134) R⁷、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ が以下に示す第5表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第5表における記号は以下の置換基を示す。

【0195】

【化 14】



【0196】

第5表

	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
1	A1a	Me	H	Q3a
2	A1a	Me	H	Q3b
3	A1a	Me	H	Q3c
4	A1a	Me	H	Q3d
5	A1a	Me	H	Q3e
6	A1a	Me	H	Q3f
7	A1a	Me	H	Q3g
8	A1a	Me	H	Q3h
9	A1a	Me	H	Q3i
10	A1a	Me	H	Q3j
11	A1a	Me	H	Q3k
12	A1a	Me	H	Q3l
13	A1a	Me	H	Q3m
14	A1a	Me	H	Q3n
15	A1a	Me	Me	Q3a
16	A1a	Me	Me	Q3b
17	A1a	Me	Me	Q3c
18	A1a	Me	Me	Q3d
19	A1a	Me	Me	Q3e
20	A1a	Me	Me	Q3f
21	A1a	Me	Me	Q3g
22	A1a	Me	Me	Q3h
23	A1a	Me	Me	Q3i
24	A1a	Me	Me	Q3j
25	A1a	Me	Me	Q3k
26	A1a	Me	Me	Q3l

2 7	A 1 a	M e	M e	Q 3 m
2 8	A 1 a	M e	M e	Q 3 n
2 9	A 1 b	M e	H	Q 3 a
3 0	A 1 b	M e	H	Q 3 b
3 1	A 1 b	M e	H	Q 3 c
3 2	A 1 b	M e	H	Q 3 d
3 3	A 1 b	M e	H	Q 3 e
3 4	A 1 b	M e	H	Q 3 f
3 5	A 1 b	M e	H	Q 3 g
3 6	A 1 b	M e	H	Q 3 h
3 7	A 1 b	M e	H	Q 3 i
3 8	A 1 b	M e	H	Q 3 j
3 9	A 1 b	M e	H	Q 3 k
4 0	A 1 b	M e	H	Q 3 l
4 1	A 1 b	M e	H	Q 3 m
4 2	A 1 b	M e	H	Q 3 n
4 3	A 1 b	M e	M e	Q 3 a
4 4	A 1 b	M e	M e	Q 3 b
4 5	A 1 b	M e	M e	Q 3 c
4 6	A 1 b	M e	M e	Q 3 d
4 7	A 1 b	M e	M e	Q 3 e
4 8	A 1 b	M e	M e	Q 3 f
4 9	A 1 b	M e	M e	Q 3 g
5 0	A 1 b	M e	M e	Q 3 h
5 1	A 1 b	M e	M e	Q 3 i
5 2	A 1 b	M e	M e	Q 3 j
5 3	A 1 b	M e	M e	Q 3 k
5 4	A 1 b	M e	M e	Q 3 l
5 5	A 1 b	M e	M e	Q 3 m
5 6	A 1 b	M e	M e	Q 3 n
5 7	A 1 c	M e	H	Q 3 a
5 8	A 1 c	M e	H	Q 3 b
5 9	A 1 c	M e	H	Q 3 c
6 0	A 1 c	M e	H	Q 3 d
6 1	A 1 c	M e	H	Q 3 e
6 2	A 1 c	M e	H	Q 3 f
6 3	A 1 c	M e	H	Q 3 g
6 4	A 1 c	M e	H	Q 3 h
6 5	A 1 c	M e	H	Q 3 i
6 6	A 1 c	M e	H	Q 3 j
6 7	A 1 c	M e	H	Q 3 k
6 8	A 1 c	M e	H	Q 3 l
6 9	A 1 c	M e	H	Q 3 m
7 0	A 1 c	M e	H	Q 3 n
7 1	A 1 c	M e	M e	Q 3 a
7 2	A 1 c	M e	M e	Q 3 b
7 3	A 1 c	M e	M e	Q 3 c
7 4	A 1 c	M e	M e	Q 3 d
7 5	A 1 c	M e	M e	Q 3 e
7 6	A 1 c	M e	M e	Q 3 f

7 7	A 1 c	M e	M e	Q 3 g
7 8	A 1 c	M e	M e	Q 3 h
7 9	A 1 c	M e	M e	Q 3 i
8 0	A 1 c	M e	M e	Q 3 j
8 1	A 1 c	M e	M e	Q 3 k
8 2	A 1 c	M e	M e	Q 3 l
8 3	A 1 c	M e	M e	Q 3 m
8 4	A 1 c	M e	M e	Q 3 n
8 5	A 1 d	M e	H	Q 3 a
8 6	A 1 d	M e	H	Q 3 b
8 7	A 1 d	M e	H	Q 3 c
8 8	A 1 d	M e	H	Q 3 d
8 9	A 1 d	M e	H	Q 3 e
9 0	A 1 d	M e	H	Q 3 f
9 1	A 1 d	M e	H	Q 3 g
9 2	A 1 d	M e	H	Q 3 h
9 3	A 1 d	M e	H	Q 3 i
9 4	A 1 d	M e	H	Q 3 j
9 5	A 1 d	M e	H	Q 3 k
9 6	A 1 d	M e	H	Q 3 l
9 7	A 1 d	M e	H	Q 3 m
9 8	A 1 d	M e	H	Q 3 n
9 9	A 1 d	M e	M e	Q 3 a
1 0 0	A 1 d	M e	M e	Q 3 b
1 0 1	A 1 d	M e	M e	Q 3 c
1 0 2	A 1 d	M e	M e	Q 3 d
1 0 3	A 1 d	M e	M e	Q 3 e
1 0 4	A 1 d	M e	M e	Q 3 f
1 0 5	A 1 d	M e	M e	Q 3 g
1 0 6	A 1 d	M e	M e	Q 3 h
1 0 7	A 1 d	M e	M e	Q 3 i
1 0 8	A 1 d	M e	M e	Q 3 j
1 0 9	A 1 d	M e	M e	Q 3 k
1 1 0	A 1 d	M e	M e	Q 3 l
1 1 1	A 1 d	M e	M e	Q 3 m
1 1 2	A 1 d	M e	M e	Q 3 n
1 1 3	A 1 e	M e	H	Q 3 a
1 1 4	A 1 e	M e	H	Q 3 b
1 1 5	A 1 e	M e	H	Q 3 c
1 1 6	A 1 e	M e	H	Q 3 d
1 1 7	A 1 e	M e	H	Q 3 e
1 1 8	A 1 e	M e	H	Q 3 f
1 1 9	A 1 e	M e	H	Q 3 g
1 2 0	A 1 e	M e	H	Q 3 h
1 2 1	A 1 e	M e	H	Q 3 i
1 2 2	A 1 e	M e	H	Q 3 j
1 2 3	A 1 e	M e	H	Q 3 k
1 2 4	A 1 e	M e	H	Q 3 l
1 2 5	A 1 e	M e	H	Q 3 m
1 2 6	A 1 e	M e	H	Q 3 n

1 2 7	A 1 e	M e	M e	Q 3 a
1 2 8	A 1 e	M e	M e	Q 3 b
1 2 9	A 1 e	M e	M e	Q 3 c
1 3 0	A 1 e	M e	M e	Q 3 d
1 3 1	A 1 e	M e	M e	Q 3 e
1 3 2	A 1 e	M e	M e	Q 3 f
1 3 3	A 1 e	M e	M e	Q 3 g
1 3 4	A 1 e	M e	M e	Q 3 h
1 3 5	A 1 e	M e	M e	Q 3 i
1 3 6	A 1 e	M e	M e	Q 3 j
1 3 7	A 1 e	M e	M e	Q 3 k
1 3 8	A 1 e	M e	M e	Q 3 l
1 3 9	A 1 e	M e	M e	Q 3 m
1 4 0	A 1 e	M e	M e	Q 3 n
1 4 1	A 1 f	M e	H	Q 3 a
1 4 2	A 1 f	M e	H	Q 3 b
1 4 3	A 1 f	M e	H	Q 3 c
1 4 4	A 1 f	M e	H	Q 3 d
1 4 5	A 1 f	M e	H	Q 3 e
1 4 6	A 1 f	M e	H	Q 3 f
1 4 7	A 1 f	M e	H	Q 3 g
1 4 8	A 1 f	M e	H	Q 3 h
1 4 9	A 1 f	M e	H	Q 3 i
1 5 0	A 1 f	M e	H	Q 3 j
1 5 1	A 1 f	M e	H	Q 3 k
1 5 2	A 1 f	M e	H	Q 3 l
1 5 3	A 1 f	M e	H	Q 3 m
1 5 4	A 1 f	M e	H	Q 3 n
1 5 5	A 1 f	M e	M e	Q 3 a
1 5 6	A 1 f	M e	M e	Q 3 b
1 5 7	A 1 f	M e	M e	Q 3 c
1 5 8	A 1 f	M e	M e	Q 3 d
1 5 9	A 1 f	M e	M e	Q 3 e
1 6 0	A 1 f	M e	M e	Q 3 f
1 6 1	A 1 f	M e	M e	Q 3 g
1 6 2	A 1 f	M e	M e	Q 3 h
1 6 3	A 1 f	M e	M e	Q 3 i
1 6 4	A 1 f	M e	M e	Q 3 j
1 6 5	A 1 f	M e	M e	Q 3 k
1 6 6	A 1 f	M e	M e	Q 3 l
1 6 7	A 1 f	M e	M e	Q 3 m
1 6 8	A 1 f	M e	M e	Q 3 n
1 6 9	A 1 g	M e	H	Q 3 a
1 7 0	A 1 g	M e	H	Q 3 b
1 7 1	A 1 g	M e	H	Q 3 c
1 7 2	A 1 g	M e	H	Q 3 d
1 7 3	A 1 g	M e	H	Q 3 e
1 7 4	A 1 g	M e	H	Q 3 f
1 7 5	A 1 g	M e	H	Q 3 g
1 7 6	A 1 g	M e	H	Q 3 h

1 7 7	A 1 g	M e	H	Q 3 i
1 7 8	A 1 g	M e	H	Q 3 j
1 7 9	A 1 g	M e	H	Q 3 k
1 8 0	A 1 g	M e	H	Q 3 l
1 8 1	A 1 g	M e	H	Q 3 m
1 8 2	A 1 g	M e	H	Q 3 n
1 8 3	A 1 g	M e	M e	Q 3 a
1 8 4	A 1 g	M e	M e	Q 3 b
1 8 5	A 1 g	M e	M e	Q 3 c
1 8 6	A 1 g	M e	M e	Q 3 d
1 8 7	A 1 g	M e	M e	Q 3 e
1 8 8	A 1 g	M e	M e	Q 3 f
1 8 9	A 1 g	M e	M e	Q 3 g
1 9 0	A 1 g	M e	M e	Q 3 h
1 9 1	A 1 g	M e	M e	Q 3 i
1 9 2	A 1 g	M e	M e	Q 3 j
1 9 3	A 1 g	M e	M e	Q 3 k
1 9 4	A 1 g	M e	M e	Q 3 l
1 9 5	A 1 g	M e	M e	Q 3 m
1 9 6	A 1 g	M e	M e	Q 3 n
1 9 7	A 1 h	M e	H	Q 3 a
1 9 8	A 1 h	M e	H	Q 3 b
1 9 9	A 1 h	M e	H	Q 3 c
2 0 0	A 1 h	M e	H	Q 3 d
2 0 1	A 1 h	M e	H	Q 3 e
2 0 2	A 1 h	M e	H	Q 3 f
2 0 3	A 1 h	M e	H	Q 3 g
2 0 4	A 1 h	M e	H	Q 3 h
2 0 5	A 1 h	M e	H	Q 3 i
2 0 6	A 1 h	M e	H	Q 3 j
2 0 7	A 1 h	M e	H	Q 3 k
2 0 8	A 1 h	M e	H	Q 3 l
2 0 9	A 1 h	M e	H	Q 3 m
2 1 0	A 1 h	M e	H	Q 3 n
2 1 1	A 1 h	M e	M e	Q 3 a
2 1 2	A 1 h	M e	M e	Q 3 b
2 1 3	A 1 h	M e	M e	Q 3 c
2 1 4	A 1 h	M e	M e	Q 3 d
2 1 5	A 1 h	M e	M e	Q 3 e
2 1 6	A 1 h	M e	M e	Q 3 f
2 1 7	A 1 h	M e	M e	Q 3 g
2 1 8	A 1 h	M e	M e	Q 3 h
2 1 9	A 1 h	M e	M e	Q 3 i
2 2 0	A 1 h	M e	M e	Q 3 j
2 2 1	A 1 h	M e	M e	Q 3 k
2 2 2	A 1 h	M e	M e	Q 3 l
2 2 3	A 1 h	M e	M e	Q 3 m
2 2 4	A 1 h	M e	M e	Q 3 n
2 2 5	A 1 i	M e	H	Q 3 a
2 2 6	A 1 i	M e	H	Q 3 b

2 2 7	A 1 i	M e	H	Q 3 c
2 2 8	A 1 i	M e	H	Q 3 d
2 2 9	A 1 i	M e	H	Q 3 e
2 3 0	A 1 i	M e	H	Q 3 f
2 3 1	A 1 i	M e	H	Q 3 g
2 3 2	A 1 i	M e	H	Q 3 h
2 3 3	A 1 i	M e	H	Q 3 i
2 3 4	A 1 i	M e	H	Q 3 j
2 3 5	A 1 i	M e	H	Q 3 k
2 3 6	A 1 i	M e	H	Q 3 l
2 3 7	A 1 i	M e	H	Q 3 m
2 3 8	A 1 i	M e	H	Q 3 n
2 3 9	A 1 i	M e	M e	Q 3 a
2 4 0	A 1 i	M e	M e	Q 3 b
2 4 1	A 1 i	M e	M e	Q 3 c
2 4 2	A 1 i	M e	M e	Q 3 d
2 4 3	A 1 i	M e	M e	Q 3 e
2 4 4	A 1 i	M e	M e	Q 3 f
2 4 5	A 1 i	M e	M e	Q 3 g
2 4 6	A 1 i	M e	M e	Q 3 h
2 4 7	A 1 i	M e	M e	Q 3 i
2 4 8	A 1 i	M e	M e	Q 3 j
2 4 9	A 1 i	M e	M e	Q 3 k
2 5 0	A 1 i	M e	M e	Q 3 l
2 5 1	A 1 i	M e	M e	Q 3 m
2 5 2	A 1 i	M e	M e	Q 3 n
2 5 3	A 1 j	M e	H	Q 3 a
2 5 4	A 1 j	M e	H	Q 3 b
2 5 5	A 1 j	M e	H	Q 3 c
2 5 6	A 1 j	M e	H	Q 3 d
2 5 7	A 1 j	M e	H	Q 3 e
2 5 8	A 1 j	M e	H	Q 3 f
2 5 9	A 1 j	M e	H	Q 3 g
2 6 0	A 1 j	M e	H	Q 3 h
2 6 1	A 1 j	M e	H	Q 3 i
2 6 2	A 1 j	M e	H	Q 3 j
2 6 3	A 1 j	M e	H	Q 3 k
2 6 4	A 1 j	M e	H	Q 3 l
2 6 5	A 1 j	M e	H	Q 3 m
2 6 6	A 1 j	M e	H	Q 3 n
2 6 7	A 1 j	M e	M e	Q 3 a
2 6 8	A 1 j	M e	M e	Q 3 b
2 6 9	A 1 j	M e	M e	Q 3 c
2 7 0	A 1 j	M e	M e	Q 3 d
2 7 1	A 1 j	M e	M e	Q 3 e
2 7 2	A 1 j	M e	M e	Q 3 f
2 7 3	A 1 j	M e	M e	Q 3 g
2 7 4	A 1 j	M e	M e	Q 3 h
2 7 5	A 1 j	M e	M e	Q 3 i
2 7 6	A 1 j	M e	M e	Q 3 j

2 7 7	A 1 j	M e	M e	Q 3 k
2 7 8	A 1 j	M e	M e	Q 3 l
2 7 9	A 1 j	M e	M e	Q 3 m
2 8 0	A 1 j	M e	M e	Q 3 n
2 8 1	A 1 k	M e	H	Q 3 a
2 8 2	A 1 k	M e	H	Q 3 b
2 8 3	A 1 k	M e	H	Q 3 c
2 8 4	A 1 k	M e	H	Q 3 d
2 8 5	A 1 k	M e	H	Q 3 e
2 8 6	A 1 k	M e	H	Q 3 f
2 8 7	A 1 k	M e	H	Q 3 g
2 8 8	A 1 k	M e	H	Q 3 h
2 8 9	A 1 k	M e	H	Q 3 i
2 9 0	A 1 k	M e	H	Q 3 j
2 9 1	A 1 k	M e	H	Q 3 k
2 9 2	A 1 k	M e	H	Q 3 l
2 9 3	A 1 k	M e	H	Q 3 m
2 9 4	A 1 k	M e	H	Q 3 n
2 9 5	A 1 k	M e	M e	Q 3 a
2 9 6	A 1 k	M e	M e	Q 3 b
2 9 7	A 1 k	M e	M e	Q 3 c
2 9 8	A 1 k	M e	M e	Q 3 d
2 9 9	A 1 k	M e	M e	Q 3 e
3 0 0	A 1 k	M e	M e	Q 3 f
3 0 1	A 1 k	M e	M e	Q 3 g
3 0 2	A 1 k	M e	M e	Q 3 h
3 0 3	A 1 k	M e	M e	Q 3 i
3 0 4	A 1 k	M e	M e	Q 3 j
3 0 5	A 1 k	M e	M e	Q 3 k
3 0 6	A 1 k	M e	M e	Q 3 l
3 0 7	A 1 k	M e	M e	Q 3 m
3 0 8	A 1 k	M e	M e	Q 3 n
3 0 9	A 1 l	M e	H	Q 3 a
3 1 0	A 1 l	M e	H	Q 3 b
3 1 1	A 1 l	M e	H	Q 3 c
3 1 2	A 1 l	M e	H	Q 3 d
3 1 3	A 1 l	M e	H	Q 3 e
3 1 4	A 1 l	M e	H	Q 3 f
3 1 5	A 1 l	M e	H	Q 3 g
3 1 6	A 1 l	M e	H	Q 3 h
3 1 7	A 1 l	M e	H	Q 3 i
3 1 8	A 1 l	M e	H	Q 3 j
3 1 9	A 1 l	M e	H	Q 3 k
3 2 0	A 1 l	M e	H	Q 3 l
3 2 1	A 1 l	M e	H	Q 3 m
3 2 2	A 1 l	M e	H	Q 3 n
3 2 3	A 1 l	M e	M e	Q 3 a
3 2 4	A 1 l	M e	M e	Q 3 b
3 2 5	A 1 l	M e	M e	Q 3 c
3 2 6	A 1 l	M e	M e	Q 3 d

3 2 7	A 1 l	M e	M e	Q 3 e
3 2 8	A 1 l	M e	M e	Q 3 f
3 2 9	A 1 l	M e	M e	Q 3 g
3 3 0	A 1 l	M e	M e	Q 3 h
3 3 1	A 1 l	M e	M e	Q 3 i
3 3 2	A 1 l	M e	M e	Q 3 j
3 3 3	A 1 l	M e	M e	Q 3 k
3 3 4	A 1 l	M e	M e	Q 3 l
3 3 5	A 1 l	M e	M e	Q 3 m
3 3 6	A 1 l	M e	M e	Q 3 n
3 3 7	A 1 m	M e	H	Q 3 a
3 3 8	A 1 m	M e	H	Q 3 b
3 3 9	A 1 m	M e	H	Q 3 c
3 4 0	A 1 m	M e	H	Q 3 d
3 4 1	A 1 m	M e	H	Q 3 e
3 4 2	A 1 m	M e	H	Q 3 f
3 4 3	A 1 m	M e	H	Q 3 g
3 4 4	A 1 m	M e	H	Q 3 h
3 4 5	A 1 m	M e	H	Q 3 i
3 4 6	A 1 m	M e	H	Q 3 j
3 4 7	A 1 m	M e	H	Q 3 k
3 4 8	A 1 m	M e	H	Q 3 l
3 4 9	A 1 m	M e	H	Q 3 m
3 5 0	A 1 m	M e	H	Q 3 n
3 5 1	A 1 m	M e	M e	Q 3 a
3 5 2	A 1 m	M e	M e	Q 3 b
3 5 3	A 1 m	M e	M e	Q 3 c
3 5 4	A 1 m	M e	M e	Q 3 d
3 5 5	A 1 m	M e	M e	Q 3 e
3 5 6	A 1 m	M e	M e	Q 3 f
3 5 7	A 1 m	M e	M e	Q 3 g
3 5 8	A 1 m	M e	M e	Q 3 h
3 5 9	A 1 m	M e	M e	Q 3 i
3 6 0	A 1 m	M e	M e	Q 3 j
3 6 1	A 1 m	M e	M e	Q 3 k
3 6 2	A 1 m	M e	M e	Q 3 l
3 6 3	A 1 m	M e	M e	Q 3 m
3 6 4	A 1 m	M e	M e	Q 3 n

【0197】

135) 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0198】

136) 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0199】

137) 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0200】

138) 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0201】

139) 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0202】

- 1 4 0) 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 0 3】
- 1 4 1) 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 0 4】
- 1 4 2) 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 0 5】
- 1 4 3) 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 0 6】
- 1 4 4) 1 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 0 7】
- 1 4 5) 1 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 0 8】
- 1 4 6) 1 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 0 9】
- 1 4 7) 1 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 0】
- 1 4 8) 1 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 1】
- 1 4 9) 1 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 2】
- 1 5 0) 1 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 3】
- 1 5 1) 1 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 4】
- 1 5 2) 1 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 5】
- 1 5 3) 1 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 6】
- 1 5 4) 2 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 7】
- 1 5 5) 2 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 8】
- 1 5 6) 2 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 1 9】
- 1 5 7) 2 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 0】
- 1 5 8) 2 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 1】
- 1 5 9) 2 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 2】
- 1 6 0) 2 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 3】
- 1 6 1) 2 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 4】
- 1 6 2) 2 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 5】
- 1 6 3) 2 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 6】
- 1 6 4) 3 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 7】

- 1 6 5) 3 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 8】
- 1 6 6) 3 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 9】
- 1 6 7) 3 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 0】
- 1 6 8) 3 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 1】
- 1 6 9) 3 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 2】
- 1 7 0) 3 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 3】
- 1 7 1) 3 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 4】
- 1 7 2) 3 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 5】
- 1 7 3) 3 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 6】
- 1 7 4) 4 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 7】
- 1 7 5) 4 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 8】
- 1 7 6) 4 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 9】
- 1 7 7) 4 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 0】
- 1 7 8) 4 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 1】
- 1 7 9) 4 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 2】
- 1 8 0) 4 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 3】
- 1 8 1) 4 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 4】
- 1 8 2) 4 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 5】
- 1 8 3) 4 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 6】
- 1 8 4) 5 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 7】
- 1 8 5) 5 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 8】
- 1 8 6) 5 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 9】
- 1 8 7) 5 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 0】
- 1 8 8) 5 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 1】
- 1 8 9) 5 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 2】

- 1 9 0) 5 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 3】
- 1 9 1) 5 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 4】
- 1 9 2) 5 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 5】
- 1 9 3) 5 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 6】
- 1 9 4) 6 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 7】
- 1 9 5) 6 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 8】
- 1 9 6) 6 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 9】
- 1 9 7) 6 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 0】
- 1 9 8) 6 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 1】
- 1 9 9) 6 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 2】
- 2 0 0) 6 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 3】
- 2 0 1) 6 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 4】
- 2 0 2) 6 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 5】
- 2 0 3) 6 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 6】
- 2 0 4) 7 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 7】
- 2 0 5) 7 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 8】
- 2 0 6) 7 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 6 9】
- 2 0 7) 7 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 0】
- 2 0 8) 7 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 1】
- 2 0 9) 7 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 2】
- 2 1 0) 7 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 3】
- 2 1 1) 7 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 4】
- 2 1 2) 7 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 5】
- 2 1 3) 7 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 6】
- 2 1 4) 8 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 7】

- 215) 81) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0278】
- 216) 82) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0279】
- 217) 83) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0280】
- 218) 84) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0281】
- 219) 85) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0282】
- 220) 86) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0283】
- 221) 87) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0284】
- 222) 88) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0285】
- 223) 89) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0286】
- 224) 90) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0287】
- 225) 91) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0288】
- 226) 92) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0289】
- 227) 93) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0290】
- 228) 94) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0291】
- 229) 95) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0292】
- 230) 96) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0293】
- 231) 97) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0294】
- 232) 98) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0295】
- 233) 99) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0296】
- 234) 100) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0297】
- 235) 101) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0298】
- 236) 102) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0299】
- 237) 103) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0300】
- 238) 104) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0301】
- 239) 105) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0302】

- 2 4 0) 1 0 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 3】
- 2 4 1) 1 0 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 4】
- 2 4 2) 1 0 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 5】
- 2 4 3) 1 0 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 6】
- 2 4 4) 1 1 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 7】
- 2 4 5) 1 1 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 8】
- 2 4 6) 1 1 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 9】
- 2 4 7) 1 1 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 0】
- 2 4 8) 1 1 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 1】
- 2 4 9) 1 1 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 2】
- 2 5 0) 1 1 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 3】
- 2 5 1) 1 1 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 4】
- 2 5 2) 1 1 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 5】
- 2 5 3) 1 1 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 6】
- 2 5 4) 1 2 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 7】
- 2 5 5) 1 2 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 8】
- 2 5 6) 1 2 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 1 9】
- 2 5 7) 1 2 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 2 0】
- 2 5 8) 1 2 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 2 1】
- 2 5 9) 1 2 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 2 2】
- 2 6 0) 1 2 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 2 3】
- 2 6 1) 1 2 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 2 4】
- 2 6 2) 1 2 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 2 5】
- 2 6 3) 1 2 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 2 6】
- 2 6 4) 1 3 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 2 7】

265) 131) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0328】

266) 132) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0329】

267) 133) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0330】

268) 134) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0331】

269) 135) から268) の何れか又は式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬。

【0332】

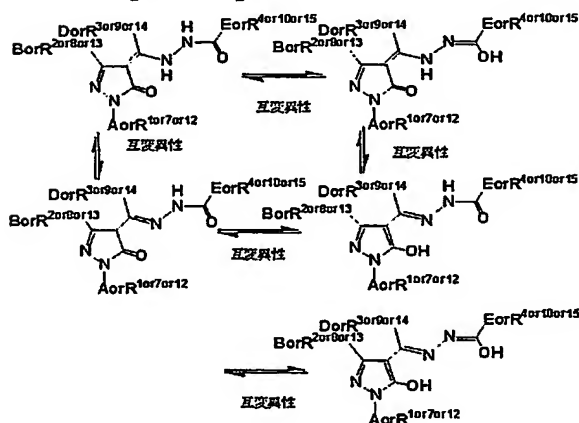
270) 135) から268) の何れか又は式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

【0333】

本発明の式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で示される化合物は、以下の互変異性を経由してピラゾールタイプで存在することに加えて混合物あるいはそれぞれの異性体の混合物として存在することも含まれる。また、本発明化合物に光学活性体、ジアステレオマー、幾何異性体が存在するときは、それぞれの混合物及び分離されたそれぞれの双方を含む。

【0334】

【化15】



【0335】

本発明の式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で示されるピラズロン化合物或いはその製薬上許容される塩は製造条件により任意の結晶形として存在することができ、任意の水和物として存在することができるが、これら結晶形や水和物およびそれらの混合物も本発明の範囲に含有される。またアセトン、エタノール、テトラヒドロフランなどの有機溶媒を含む溶媒和物として存在することもあるが、これらの形態はいずれも本発明の範囲に含有される。

【0336】

本発明の式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で示される化合物は、必要に応じて製薬上許容される塩に変換することも、または生成した塩から遊離させることもできる。本発明の製薬上許容される塩としては、例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウムなど)、アンモニウム、有機塩基及びアミノ酸との塩などが挙げられる。また無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン

酸、硫酸など) 及び有機酸 (酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など) との塩も可能である。又、遷移金属 (銅、亜鉛など) との錯体としても可能である。

【0337】

プロドラッグとしては、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理的条件下のインビボにおいて薬理的に活性な本発明を形成する化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrug (Elsevier, Amsterdam 1985) に記載されている。本発明の場合、水酸基を有する場合は、その化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることによって製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては $-OCOC_2H_5$, $-OCO(t-Bu)$, $-OCOC_{15}H_{31}$, $-OCO(m-CO_2Na-Ph)$, $-OCOCH_2CH_2CO_2Na$, $-OCOCH(NH_2)CH_3$, $-OCOCH_2N(CH_3)_2$ などがあげられる。本発明を形成する化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHCO(CH_2)_{20}OCH_3$, $-NHCOCH(NH_2)CH_3$ などがあげられる。本発明を形成する化合物がカルボキシル基を有する場合は、脂肪族アルコールとによって合成されるカルボン酸エステルや 1, 2-あるいは 1, 3-ジグリセリドの遊離アルコール性水酸基と反応させたカルボン酸エステルがプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいのはメチルエステル、エチルエステルなどが挙げられる。

【0338】

本発明のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は 1 個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコールなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

【0339】

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では 0.1~1000mg/ヒト/日程度、注射剤で 0.05mg~500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定されるものである。

【0340】

本発明を使用する場面としては、トロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有する化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、血小板数の異常を伴う血液疾患があげられる。より詳細には巨核球による造血過程の異常に起因するヒトを含む哺乳類の疾患、とりわけ血小板減少を伴う疾患の治療や予

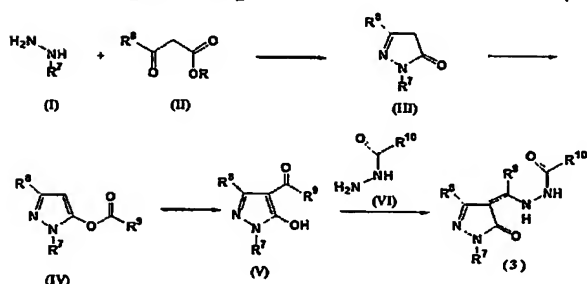
防に有用である。このような疾患としてはたとえば、癌化学療法及びまたは癌放射線療法に伴う血小板減少、骨髓移植、手術、及び重症感染症による血小板減少、あるいは消化管出血等をあげることができるが、これらに限定されることはない。血小板減少を伴う代表的な疾患である再生不良性貧血や突発性血小板性紫斑病、骨髓異形成症候群、トロンボポエチン欠損症なども本発明の医薬適用対象である。また、本発明は末梢血幹細胞放出促進剤、巨核球性白血病細胞の分化誘導剤、血小板ドナーの血小板増加剤などとして使用することもできる。またこの他、血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖により、血管新生療法に用いたり、動脈硬化症、心筋梗塞、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症などを予防・治療する場面が想定されるが、これらに限定されることはない。

【0341】

式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で表されるピラズロン化合物は、式(3)で表されるピラズロン化合物を例に示せば、以下の製造法により製造することができる。

【0342】

【化16】



【0343】

ピラズロン(III)は公知の方法により合成できる (Syn. Comm20(20), 3213(1990)、Chem Ber 59, 320(1926)、Monatsh. Chem 89, 30(1958)など)。例えばβ-ケトエステル類(II)にヒドラジン類($R^7 \text{NHNH}_2$ (I) やその塩)を酢酸中で還流することにより反応させることで得ることができる。これらをアシルハライド($R^9 \text{COCl}$)や酸無水物($(R^9 \text{CO})_2\text{O}$)によりアシル化し(IV)とし、次いでジオキサン中炭酸カリウム存在下加熱することなどによりフリース転移することで4-アシル-5-ヒドロキシピラズール類(V)を得ることができる。4-ホルミル-5-ヒドロキシピラズール類(V) ($R^9 = \text{H}$)は、ピラズロン(III)を POCl_3 -DMFで反応させることなどにより得ることができる。これらとヒドラジド類($R^{10} \text{CONHNH}_2$ (VI) やその塩)を必要に応じては触媒存在下溶媒中で加熱攪拌することにより目的物を得ることができる。なおヒドラジド(VI)の合成方法としては以下のような文献記載の方法が知られている。

【0344】

- 1) シンセティック コミュニケーションズ, 28 (7) 1223-1231 ページ (1998年) (Synthetic Commun., 28 (7) 1223-1231 (1998))
- 2) ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー, 1225 ページ (1948) (J. Chem. Soc., 1225 (1948))
- 3) ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー 2831 ページ (1952) (J. Chem. Soc., 2831 (1952))
- 4) 国際公開 03/7328 号パンフレット
- 5) 日本化学雑誌 88 巻 5 号 73 ページ (1967)
- 6) ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー, 28 (17) 17 ページ (1991) (Journal of Heterocyclic Chemistry, 28 (17), 17 (1991))

【0345】

本発明化合物は結晶性がよい化合物が多いので通常は再結晶や溶媒による洗浄により高純度のものがえられるが必要に応じては、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラ

フィー、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) などにより精製することが可能である。

【実施例】

【0346】

以下に実施例を示し本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0347】

なお以下高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) の保持時間の測定条件はすべて次の通り。

【0348】

カラム: Waters XTerra MSC18 4.6×50mm

溶離液: H₂O:CH₃CN=85:15→15:85

又、参考合成例の化合物は、WO 01/34585の実施例2-5 (12-14ページ) に記載の方法に準じて合成した。

【0349】

合成例1

2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-(4-ヨードフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(5-ヒドロキシ-1-(4-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン 1.03g (3mmol) と 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジド 505mg (3mmol) を DMSO 50ml に溶解し 85℃ で 9 時間攪拌加熱した。冷却後溶媒留去した粗物をクロロホルム/エーテルより再結晶することにより目的物を淡褐色の固形物として 1.39g (収率 94%) 得た。

【0350】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.36 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、2.54 (s, 3H)、6.36 (t, 1H, J=2Hz)、6.40 (d, 1H, J=2Hz)、7.68-7.76 (m, 3H)、7.86 (d, 2H, J=9Hz)

LC/MS

M⁺ = 492.27 (2.88 min)

【0351】

合成例2

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン と 3, 5-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジドとから、合成例1と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 40.1mg (収率 40%) 得た。

【0352】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.65 (s, 2H), 11.08 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 422 (2.19 min).

【0353】

合成例3

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸 N'-(1-(1-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1- (1- (3, 4-ジメチルフェニル) -5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -エタノンと 3, 5-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジドとから、合成例 1 と同様の方法により目的物を淡赤色の固形物として 57.0 mg (収率 73%) 得た。

【0354】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 9.66 (s, 2H), 11.09 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 394 (1.82 min).

【0355】

合成例 4

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1- (1- (4-tert-ブチルフェニル) -3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) -エチル) -ヒドラジドの合成

1) 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドの合成

テレフタル酸モノメチルとテトラメチルフルオロホルムアミジニウム ヘキサフルオロホスフェイトから文献既知の方法 (Synthetic Communications, 28(7), 1223-1231, (1998).) により調製し、無色の固形物として 1.36g (収率 70%) 得た。

【0356】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 3.86 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.02 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.96 (bs, 1H).

【0357】

2) 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1- (1- (4-tert-ブチルフェニル) -3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) -エチル) -ヒドラジドの合成

1- (1- (4-tert-ブチルフェニル) -5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -エタノン 30.5 mg (0.11 mmol) と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 23.1 mg (0.11 mmol) を DMF 3.0 ml に溶解し 100 °C で 3 時間攪拌した。冷却後、溶媒留去した粗物を酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶することにより目的物を黄色の固形物として 32.9mg (収率 66%) 得た。

【0358】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

LC/MS

M⁺ = 448 (2.64 min).

【0359】

合成例 5

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1- (1- (4-tert-ブチルフェニル) -3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) -エチル) -ヒドラジドの合成

合成例 4 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1- (1- (4-tert-ブチルフェニル) -3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) -エチル) -ヒドラジド 23.2 mg (0.05 mmol) のメタノール溶液 2.0 ml に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 255 μl (0.255 mmol) を室温に加え、60 °C から 80 °C で 3.5 時間加熱した。室温に冷却後、1M 塩酸 255 μl (0.255 mmol) を加えて析出した固形物をろ過することにより、目的物を淡褐色の固形物として 13.9 mg (収率 61%) 得た。

【0360】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.09 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 11.44 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 434 (2.38 min).

【0361】

合成例 6

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - エタノンと 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を淡黄色の固形物として 53.0 mg (収率 64%) 得た。

【0362】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.71 (dd, 1H, J = 1.9, 8.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz).

LC/MS

M⁺ = 420 (2.34 min).

【0363】

合成例 7

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

合成例 6 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 21.5mg (収率 71%) 得た。

【0364】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 11.45 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 406 (2.03 min).

【0365】

合成例 8

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (5-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - エタノンと 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 59.9 mg (収率 65%) 得た。

【0366】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.0, 8.3 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.13 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.29

(d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 11.55 (bs, 1H), 12.47 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 460.41 (2.69 min).

【0367】

合成例 9

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

合成例 8 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 26.5mg (収率 78%) 得た。

【0368】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.41 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 11.52 (bs, 1H), 12.46 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 446.38 (2.29 min).

【0369】

合成例 10

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (5-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - エタノンと 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 58.9 mg (収率 65%) 得た。

【0370】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.13 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 11.56 (bs, 1H), 12.46 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 460.41 (2.62 min).

【0371】

合成例 11

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

合成例 10 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 18.6mg (収率 68%) 得た。

【0372】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 11.53 (bs, 1H), 12.45 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 446.38 (2.31 min).

【0373】

合成例 12

3-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1) 3-メトキシカルボニルベンズヒドラジドの合成

イソフタル酸モノメチルとテトラメチルフルオロホルムアミジニウム ヘキサフルオロホスフェイトから合成例 4 と同様の方法により調製し、黄色の固形物として 244.6 mg (収率 >99%) 得た。

【0374】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 3.89 (s, 3H), 4.61 (bs, 2H), 7.62 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 8.08 (dd, 2H, J = 1.8, 8.0 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 1.8), 9.98 (bs, 1H).

LC/MS

M^+ = 194 (0.51 min).

【0375】

2) 3-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - エタノン と 3-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 64.6mg (収率 70%) 得た。

【0376】

3) 3-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

2) で合成した 3-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡褐色の固形物として 11.2mg (収率 50%) 得た。

【0377】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 7.42 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 7.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.16 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 8.51 (s, 1H), 11.46 (bs, 1H).

LC/MS

M^+ = 434.49 (2.37 min).

【0378】

合成例 13

3-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1) 3-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - エタノン と 3-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を淡黄色の固形物として 27.4 mg (収率 35%) 得た。

【0379】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 2.21$ (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), $7.70-7.77$ (m, 3H), 8.20 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.51 (s, 1H), 11.49 (s, 1H).

【0380】

2) 3-カルボキシ安息香酸 N'-(1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イルデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1) で合成した 3-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イルデン)-エチル)-ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 17.2mg (収率 68%) 得た。

【0381】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO-d_6)

$\delta = 2.21$ (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), $7.68-7.77$ (m, 3H), $8.15-8.20$ (m, 2H), 8.19 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.50 (s, 1H)

LC/MS

$M^+ = 406.43$ (2.03 min).

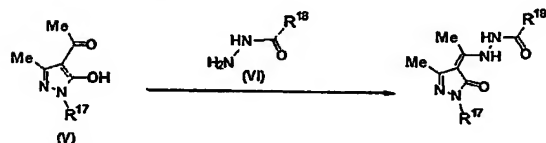
【0382】

合成例 14~92

合成例 1 に準じて以下の方法で合成した化合物の構造式、収率、形状、及び LC/MS による観測分子量を第 6 表に示す。

【0383】

【化 17】



【0384】

ピラゾール誘導体 (V) と安息香酸ヒドラジド (VI) を 1 対 1 のモル比で DMF、EtOH、DMSO などの溶媒に溶解し $80-100^\circ\text{C}$ で加熱攪拌した。溶媒留去後得られた粗物をクロロホルムに溶解し貧溶媒を加え再結晶することによりあるいはクロロホルムで洗浄することにより目的物を得た。

【0385】

第 6 表

合成 例No.	R^{17}	R^{18}	収率	形状	分子量
14	Ph	3- NO_2 -Ph	37.6%	黄色固体	379.38
15	4-t-Bu-Ph	3- NO_2 -Ph	58.1%	淡褐色固体	435.48
16	Ph	2-OH-Ph	24.7%	淡黄色固体	350.38
17	Ph	4-OH-Ph	65.1%	淡桃色固体	350.38
18	Ph	3-OH-2-Naphthyl	59.2%	淡黄色固体	400.44
19	Ph	2,4-(OH) $_2$ -Ph	41.1%	淡黄色固体	366.38
20	Ph	3,4-(OH) $_2$ -Ph	43.9%	淡褐色固体	366.38
21	Ph	2- NO_2 -Ph	67.5%	黄色固体	379.38
22	Ph	4- NO_2 -Ph	53.4%	黄色固体	379.38
23	4-t-Bu-Ph	2-OH-Ph	29.4%	淡黄色固体	406.48
24	4-t-Bu-Ph	4-OH-Ph	24.1%	淡褐色固体	406.48

25	4-t-Bu-Ph	3-OH-2-Naphthyl	11.0%	黄色固体	456.54
26	4-t-Bu-Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	27.5%	淡黄色固体	422.48
27	4-t-Bu-Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	40.2%	褐色固体	422.48
28	4-t-Bu-Ph	2-NO ₂ -Ph	51.4%	淡黄色固体	435.48
29	4-t-Bu-Ph	4-NO ₂ -Ph	49.9%	黄色固体	435.48
30	4-CF ₃ -Ph	2-OH-Ph	48.5%	黄色固体	418.37
31	4-CF ₃ -Ph	4-OH-Ph	60.0%	桃色固体	418.37
32	4-CF ₃ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	8.2%	淡黄色固体	468.43
33	4-CF ₃ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	3.1%	褐色固体	434.37
34	4-CF ₃ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	73.2%	淡桃色固体	434.37
35	4-CF ₃ -Ph	2-NO ₂ -Ph	68.8%	淡桃色固体	447.37
36	4-CF ₃ -Ph	3-NO ₂ -Ph	64.2%	淡黄色固体	447.37
37	4-CF ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	60.1%	淡黄色固体	447.37
38	4-I-Ph	2-OH-Ph	22.9%	黄色固体	476.27
39	4-I-Ph	4-OH-Ph	36.6%	淡褐色固体	476.27
40	4-I-Ph	3-OH-2-Naphthyl	46.5%	黄色固体	526.33
41	4-I-Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	52.5%	淡桃色固体	492.27
42	4-I-Ph	2-NO ₂ -Ph	43.3%	淡桃色固体	505.27
43	4-I-Ph	3-NO ₂ -Ph	51.4%	黄色固体	505.27
44	4-I-Ph	4-NO ₂ -Ph	27.6%	黄色固体	505.27
45	3-CF ₃ -Ph	2-OH-Ph	69.4%	淡黄色固体	418.37
46	3-CF ₃ -Ph	4-OH-Ph	25.7%	淡褐色固体	418.37
47	3-CF ₃ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	54.3%	淡黄色固体	468.43
48	3-CF ₃ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	13.2%	淡褐色固体	434.37
49	3-CF ₃ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	57.3%	淡桃色固体	434.37
50	3-CF ₃ -Ph	2-NO ₂ -Ph	53.9%	桃色固体	447.37
51	3-CF ₃ -Ph	3-NO ₂ -Ph	57.4%	淡黄色固体	447.37
52	3-CF ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	32.2%	淡黄色固体	447.37
53	3,4-Me ₂ -Ph	2-OH-Ph	52.2%	淡黄色固体	378.43
54	3,4-Me ₂ -Ph	4-OH-Ph	66.2%	淡桃色固体	378.43
55	3,4-Me ₂ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	65.9%	淡黄色固体	428.49
56	3,4-Me ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	43.0%	淡黄色固体	394.43
57	3,4-Me ₂ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	40.4%	淡黄色固体	394.43
58	3,4-Me ₂ -Ph	2-NO ₂ -Ph	67.9%	淡黄色固体	407.43
59	3,4-Me ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	50.8%	淡黄色固体	407.43
60	3,4-Me ₂ -Ph	4-NO ₂ -Ph	67.1%	淡褐色固体	407.43
61	3,4-Cl ₂ -Ph	2-OH-Ph	45.6%	淡黄色固体	419.27
62	3,4-Cl ₂ -Ph	4-OH-Ph	63.7%	淡黄色固体	419.27
63	3,4-Cl ₂ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	51.1%	淡褐色固体	469.33
64	3,4-Cl ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	17.0%	淡黄色固体	435.27
65	3,4-Cl ₂ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	66.1%	淡桃色固体	435.27
66	3,4-Cl ₂ -Ph	2-NO ₂ -Ph	67.4%	淡黄色固体	448.27
67	3,4-Cl ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	64.5%	淡黄色固体	448.27
68	3,4-Cl ₂ -Ph	4-NO ₂ -Ph	51.1%	褐色固体	448.27
69	4-t-Bu-Ph	4-NH ₂ -Ph	74.8%	淡褐色固体	405.53
70	4-t-Bu-Ph	3-NH ₂ -Ph	48.7%	淡褐色固体	405.53
71	4-t-Bu-Ph	4-CF ₃ -Ph	69.1%	淡黄色固体	458.49
72	4-t-Bu-Ph	4-t-Bu-Ph	77.9%	桃色固体	446.63
73	3,4-Me ₂ -Ph	4-NH ₂ -Ph	92.7%	赤色固体	377.48
74	3,4-Me ₂ -Ph	3-NH ₂ -Ph	61.1%	淡橙色固体	377.48

75	3,4-Me ₂ -Ph	4-CF ₃ -Ph	67.7%	淡肌色固体	430.44
76	3,4-Me ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	66.8%	淡桃色固体	418.58
77	3,4-Cl ₂ -Ph	4-NH ₂ -Ph	51.2%	橙色固体	418.32
78	3,4-Cl ₂ -Ph	3-NH ₂ -Ph	69.7%	桃色固体	418.32
79	3,4-Cl ₂ -Ph	4-CF ₃ -Ph	69.6%	淡橙色固体	471.28
80	3,4-Cl ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	79.8%	淡桃色固体	459.42
81	4-t-Bu-Ph	3-OH-Ph	72.3%	淡黄色固体	406.53
82	3,4-Me ₂ -Ph	3-OH-Ph	42.0%	淡桃色固体	378.48
83	3,4-Cl ₂ -Ph	3-OH-Ph	89.0%	桃色固体	419.32
84	3-NO ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	58%	褐色固体	424.57
85	2-Py	3-NO ₂ -Ph	63%	淡橙色固体	380.36
86	3-NO ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	43%	褐色固体	411.37
87	2-Py	2,4-(OH) ₂ -Ph	66%	淡黄色固体	367.36
88	3-NO ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	25%	褐色固体	435.48
89	3-CF ₃ -Ph	3-NH ₂ -Ph	74%	淡褐色固体	417.38
90	3-CF ₃ -Ph	4-NH ₂ -Ph	82%	肌色固体	417.38
91	4-CF ₃ -Ph	3-NH ₂ -Ph	69%	褐色固体	417.38
92	4-CF ₃ -Ph	4-NH ₂ -Ph	72%	淡桃色固体	417.38

【0386】

合成例 93

2,4-ジヒドロキシ安息香酸 N' - (1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル)-ヒドラジドの合成

1) 1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの合成

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オン 1.86 g (9.16 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド 3.6 ml に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 1.02 ml (11.0 mmol) を 20 度以下でゆっくり添加した。添加終了後、100℃で2時間加熱し、その後室温まで冷却した後に氷水 30 ml に注いだ。この際、水 10 ml とジメチルホルムアミド 10 ml を使って洗浄した。混合溶液を 18 時間攪拌し析出した固形物をろ過後、水 20 ml で洗浄後、乾燥したところ表記の目的物を 1.03 g (収率 49%) で淡褐色固形物として得た。

【0387】

¹H-NMR (ppm in 重クロロホルム)

δ = 2.29 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、7.20 (d, 1H, J=8Hz)、7.48 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz)、7.54 (d, 1H, J=2Hz)、9.60 (s, 1H)

【0388】

2) 2,4-ジヒドロキシ安息香酸 N' - [1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル]-ヒドラジドの合成

1) で合成した 1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 46 mg (0.2 mmol) と 2,4-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジド 34 mg (0.2 mmol) をエタノール 1 ml 中で室温 96 時間攪拌した。析出した固形物を濾過し、エタノール 1 ml、エーテル 1 ml、メタノール 1 ml で順次洗浄した所、目的物を 53 mg (収率 70%) で得た。

【0389】

LC/MS

M⁺ = 380.40 (2.77 min)

【0390】

合成例 94

2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (5-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - エタノン (0.173 mmol, 51.5 mg) と 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジド (0.173 mmol, 30.6 mg) をエタノール (5ml) 中、80度で19時間撹拌した。溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥後、クロロホルムでろ過し、そのろ液を濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=10/1) で分離精製することで 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (67mg、収率87%、純度80.7%) を淡黄色固体として得た。

【0391】

LC-MS (ESI) 448.40 (M⁺)

【0392】

合成例 95

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (5-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - エタノン (0.189 mmol, 56.5 mg) と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド (0.189 mmol, 36.8 mg) を DMF 中、100℃で2.2時間、120℃で17時間撹拌し、溶媒を留去後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=10/1) にて分離精製することで 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (55.6mg, 62%) を黄色固体として得た。

【0393】

LC-MS (ESI) 474.43 (M⁺)

【0394】

合成例 96

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (0.107mmol, 50.7 mg) をメタノール (2 ml) に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液 (0.534 mmol, 0.534 ml) を加え、室温で2時間、60℃で1.5時間撹拌した。その後、反応容器を0℃に冷却し、1M塩酸 (0.534mmol, 0.534 ml) を加え、水を加えた。析出した固体を水でろ過し、乾燥することで、4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (43.8mg, 89%) を黄色固体として得た。

【0395】

LC-MS (ESI) 460.41 (M⁺)

【0396】

合成例 97

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル) - ヒドラジド の合成

1) 1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド の合成

1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール 1.89 g (9.33 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド 3.6 ml に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 1.05 ml (11.26 mmol) を 20℃ 以下でゆっくり添加した。添加終了後、100℃ で 3 時間加熱し、その後室温まで冷却した後、氷水 30 ml に注いだ。混合溶液を室温で 18 時間攪拌し、析出した固形物をろ過後、水 20 ml で洗浄し乾燥したところ、表記の目的物を黄色固形物として 1.61 g (収率 70%) 得た。

【0397】

¹H-NMR (DMSO- d₆)

δ = 1.30-1.33 (m, 9H), 2.34-2.44 (m, 3H), 7.48-7.62 (m, 4H), 9.62-9.90 (m, 1H).

【0398】

2) 4-メトキシカルボニル-安息香酸 N'-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル)-ヒドラジド 合成

1) で合成した 1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 1.0712 g (4.21 mmol) と、4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 819.6 mg (4.22 mmol) とを、ジメチルホルムアミド 10 ml 中で室温 3 時間攪拌した。溶媒を留去して析出した固形物を少量のメタノールで洗浄し乾燥することで、表記の目的物を黄色固形物として 765.9 mg (収率 42%) 得た。

【0399】

¹H-NMR (DMSO- d₆)

δ = 1.30 (s, 9H), 2.19-2.21 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 2H), 8.01-8.17 (m, 4H).

【0400】

3) 4-カルボキシー-安息香酸 N'-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル)-ヒドラジド の合成

2) で合成した 4-メトキシカルボニル-安息香酸 N'-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル)-ヒドラジド 59.4 mg (0.14 mmol) をメタノール 5.0 ml に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.68 ml (0.68 mmol) を加え室温で 6 時間、その後 60℃ で 3 時間攪拌した。攪拌終了後、1 M 塩酸を 0.68 ml (0.68 mmol) を加えて、析出した固形物をろ過し乾燥することで、表記の目的物を黄色固形物として 33.3 mg (収率 58%) 得た。

【0401】

¹H-NMR (DMSO- d₆)

δ = 1.30 (s, 9H), 2.19-2.21 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.99-8.14 (m, 4H).

LC/MS

M⁺ = 420.46 (2.39 min)

【0402】

合成例 98

5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド の合成

1) 5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸の合成

チオフェン 2, 5-ジカルボン酸 1.72 g (10 mmol) と炭酸ナトリウム 3.18 g (30 mmol) の DMF 懸濁液 25 mL にヨウ化メチル 623 μL を加え、室温で終夜攪拌した。目的物のナトリウム塩を水で抽出し、合わせた水層に 12 M の塩酸を加えた。目的物を酢酸エチルで抽出した後、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、目的物を無色の固形物として0.49 g (収率28%) 得た。

【0403】

¹H-NMR (CDCl₃)

δ = 3.93 (s, 3H), 7.77 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 4.2 Hz).

LC/MS

M⁺ = 186 (0.92 min)

【0404】

2) 5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸ヒドラジドの合成

5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸、塩化チオニル、ヒドラジン-水和物から文献既知の方法 (J. Heterocyclic Chem., 28, 17, (1991).) により調製し、白色の固形物として144 mg (収率 72%) 得た。

【0405】

¹H-NMR (DMSO- d₆)

δ = 3.84 (s, 3H), 4.57 (brs, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 10.06 (brs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 200 (3.09 min)

【0406】

3) 5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン 54.5mg (0.20 mmol) と 5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸ヒドラジド 40.0 mg (0.20 mmol) をDMF 2.0 mLに溶解し110℃で12時間攪拌した。冷却後、溶媒留去した粗物を酢酸エチルで洗浄、ろ過することにより目的物を黄色の固形物として32.0 mg (収率35%) 得た。

【0407】

¹H-NMR (DMSO- d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.87-7.90 (m, 4H).

LC/MS

M⁺ = 454.54 (4.46 min)

【0408】

合成例 99

5-カルボキシ-2-チオフェンカルボン酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド の合成

5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド14.9 mg(0.033 mmol) のメタノール溶液 1.5 mLに、1M水酸化ナトリウム水溶液 164 μL (0.164 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。攪拌終了後、1M塩酸164 μL (0.164 mmol) を加えて析出した固形物をろ過することにより目的物を淡黄色の固形物として6.8 mg (収率 47%) 得た。

【0409】

¹H-NMR (DMSO- d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.87-7.90 (m, 3H).

LC/MS

M⁺ = 440.52 (4.23 min)

【0410】

合成例 100

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (キノリン-2-イル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド の合成

1) 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (キノリン-2-イル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (化合物) の合成

1 - (1 - (キノリン-2-イル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - エタノン 28.7 mg (0.11 mmol)、4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 20.8 mg (0.11 mmol)、パラトルエンスルホン酸-水和物 6.1 mg (0.03 mmol) のイソプロピルアルコール溶液 2.0 mL を 48 時間加熱還流した。冷却後、沈殿物をろ取り、メタノール、アセトリトリルで洗浄することにより、目的物を紫色の固形物として 14.9 mg (収率 31%) 得た。

【0411】

¹H-NMR (DMSO- d₆)

δ = 2.54 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.01-8.15 (m, 6H), 8.46 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 6.3 Hz).

LC/MS

M⁺ = 443.45 (3.21 min)

【0412】

2) 4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (キノリン-2-イル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (化合物) の合成

1) で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (キノリン-2-イル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド 14.9 mg (0.034 mmol) のメタノール溶液 1.5 mL に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 168 μL (0.168 mmol) を加え、50 °C で 12 時間攪拌した。攪拌終了後、1M 塩酸 168 μL (0.168 mmol) を加えて析出した固形物をろ過することにより目的物を暗黄色の固形物として 4.9 mg (収率 34%) 得た。

【0413】

¹H-NMR (DMSO- d₆)

δ = 2.44 (s, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.75 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

LC/MS

M⁺ = 429.43 (3.21 min)

【0414】

合成例 101

メチル 4-[(2 - {1-[1 - (6-クロロ-3-ピリダジニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチリデン} ヒドラジノ) カルボニル]ベンゾエートの合成

1-[1 - (6-クロロ-3-ピリダジニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタノン 0.2 mmol と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 0.2 mmol を DMSO 2 mL に溶解し 100 °C で 8 時間加熱攪拌した。溶媒留去後得られた粗物をクロロホルムに溶解しエーテルを加え再結晶することにより目的物であるメチル 4-[(2 - {1-[1 - (6-クロロ-3-ピリダジニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチリデン} ヒドラジノ) カルボニル]ベンゾエートを 55 mg 得た (収率 64%)。

【0415】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.42 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.96 (d, 2H, J=9.3Hz), 8.06 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.13 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.44 (d, 2H, J=9.3Hz).

LC/MS

M⁺ = 428.83 (2.88min).

【0416】

合成例 102

4 - {[2 - (1 - {5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} エチリデン) ヒドラジノ]カルボニル}安息香酸の合成

1) メチル 4 - {[2 - (1 - {5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} エチリデン) ヒドラジノ]カルボニル} ベンゾエートの合成

1 - {5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} エタノン 0.2mmol と 4 - メトキシカルボニルベンズヒドラジド 0.2mmol を DMF 2ml にし 100℃ で 9 時間加熱撹拌した。溶媒留去後得られた粗物をクロロホルムに溶解しヘキサンを加え再結晶することにより目的物であるメチル 4 - {[2 - (1 - {5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} エチリデン) ヒドラジノ]カルボニル} ベンゾエートの合成を 66mg 得た (収率 72%)。

【0417】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.41 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.9-8.4 (m, 6H), 8.80 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 461.39 (3.00min).

【0418】

2) 4 - {[2 - (1 - {5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} エチリデン) ヒドラジノ]カルボニル}安息香酸の合成

1) で得られたメチル 4 - {[2 - (1 - {5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} エチリデン) ヒドラジノ]カルボニル} ベンゾエート 50mg をメタノール 3ml と 1M 水酸化ナトリウム水溶液 0.3ml に加え 60℃ で 8 時間加熱撹拌した。室温に冷却後、1M 塩酸 0.3ml を加えることにより結晶を析出させ、濾過乾燥を行ったところ目的物の 4 - {[2 - (1 - {5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} エチリデン) ヒドラジノ]カルボニル}安息香酸を淡褐色固体として 30mg 得た (収率 62%)。

【0419】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 8.04 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.10 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.26 (dd, 1H, J=9Hz, J=2.4Hz), 8.35 (d, 1H, J=9Hz), 8.81 (brs, 1H), 11.6 (br s, 1H), 12.4 (br s, 1H)

LC/MS

M⁺ = 447.37 (2.65min).

【0420】

参考合成例 1 (WO01/34585 の実施例 4)

5 - (4 - カルボキシベンジリデン) - 3 - [(1 - {3, 4 - ジメチルフェニル} - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチレン) アミノ] - 2 - チオキソチアゾリジン - 4 - オン

1) 1 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドの合成

1—(3, 4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オン 1.86 g (9.16 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド 3.6 ml に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 1.02 ml (11.0 mmol) を 20 度以下でゆっくり添加した。添加終了後、100℃で2時間加熱し、その後室温まで冷却した後に氷水 30 ml に注いだ。この際、水 10 ml とジメチルホルムアミド 10 ml を使って洗浄した。混合溶液を 18 時間攪拌し析出した固形物をろ過後、水 20 ml で洗浄後、乾燥したところ表記の目的物を 1.03 g (収率 49%) で淡褐色固形物として得た。

【0421】

¹H-NMR (ppm in 重クロロホルム)

δ = 2.29 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、7.20 (d, 1H, J=8Hz)、7.48 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz)、7.54 (d, 1H, J=2Hz)、9.60 (s, 1H)

【0422】

2) 5-(4-カルボキシベンジリデン)-3-[(1-{3, 4-ジメチルフェニル}-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソチアゾリジン-4-オンの合成

1) で合成した 1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 230 mg (1 mmol) と 3-アミノロダニン 148 mg (1 mmol) をエタノール 10 ml に加えて 96 時間室温で攪拌した。生じた固形物をろ過し、エタノール及びエーテルで洗浄後、乾燥したところ、イミンを粗物として 332 mg 得た。

得られたイミン 160 mg (0.444 mmol)、ピペリジン 4 mg、4-ホルミル安息香酸 66 mg、安息香酸 6 mg とトルエン 20 ml の混合溶液をモレキュラシーブス入りのディーンスターク管を装着した反応容器で 7 時間加熱還流した。冷却後、析出した固形物をろ過しトルエン 3 ml 及びエーテル 3 ml で洗浄することで黄色固形物を 23.3 mg 得た。これをメタノール及びクロロホルムの混合液で洗浄することで目的物を 16.5 mg 得た (収率 7.5%)。

【0423】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.10-2.40 (s × 3, 9H)、7.18 (d, 1H, J=8Hz)、7.63 (d, 1H, J=8Hz)、7.67 (s, 1H)、7.84 (d, 2H, J=8Hz)、8.03 (d, 2H, J=8Hz)、8.10 (d, 2H, J=8Hz)、8.20 (s, 1H)

LC/MS

M⁺ = 493.0 (3.33 min)

【0424】

参考合成例 2 (WO01/34585 の実施例 5)

5-(3-カルボキシベンジリデン)-3-[(1-{3, 4-ジメチルフェニル}-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン

参考合成例 1 の 2) で合成して得られたイミン 160 mg (0.444 mmol)、ピペリジン 4 mg、3-ホルミル安息香酸 66 mg、安息香酸 6 mg とトルエン 20 ml の混合溶液をモレキュラシーブス入りのディーンスターク管を装着した反応容器で 7 時間加熱還流した。冷却後、析出した固形物をろ過しトルエン 3 ml 及びエーテル 3 ml で洗浄することで黄色固形物を 38.5 mg (収率 18%) 得た。

【0425】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.00-2.30 (s × 3, 9H)、7.18 (d, 1H, J=8Hz)、7.64 (d, 1H, J=8Hz)、7.68 (s, 1H)、7.73 (t, 1H, J=8Hz)、7.97 (d, 2H, J=8Hz)、8.06 (s, 1H)、8.08 (d, 1H, J=8Hz)、8.23 (d, 2H, J=8Hz)

LC/MS

 $M^+ = 493.0$ (3.32 min)

【0426】

参考合成例 3 (WO 01/34585 の実施例 2)

3-(3-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン

1) 1-アミノ-3-(3-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

3-イソチオシアネート安息香酸 179 mg (1 mmol) とジイソプロピルエチルアミン 523 μ l (3 mmol) を 8 ml のジクロロメタンに加え攪拌し、これにヒドラジノ酢酸エチルエステル塩酸塩 155 mg (1 mmol) を加えて 96 時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮後、酢酸エチルと 30% 酢酸で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出し有機層をあわせて、水、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られた固形物を酢酸エチル:メタノール:酢酸=190:10:0.8 の混合溶液を加えて、得られた不溶物を乾燥したところ目的物を 55.7 mg (収率 22%) 得た。

【0427】

 $^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 4.44$ (s, 2H)、5.46 (s, 2H)、7.57 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$)、7.63 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$)、7.90 (s, 1H)、7.99 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)

LC/MS

 $M^+ = 251.30$ (0.59 min).

【0428】

2) 3-(3-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

上記 1) で合成した 1-アミノ-3-(3-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン 50 mg (0.2 mmol) と参考合成例 1 の 1) で合成した 1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 55 mg (0.22 mmol) をエタノール 10 ml 及びメタノール 5 ml の混合液に加えて 96 時間室温攪拌した。生成した不溶物をろ過することで目的物を黄色固形物として 73 mg (収率 72%) で得た。

【0429】

 $^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 2.24$ (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)、4.74 (s, 2H)、7.21 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、7.40-7.80 (m, 4H)、7.95 (s, 1H)、8.02 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、8.14 (s, 1H)

LC/MS

 $M^+ = 463.51$ (2.77 min).

【0430】

参考合成例 4 (WO 01/34585 の実施例 3)

3-(4-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン

1) 1-アミノ-3-(4-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

4-イソチオシアネート安息香酸 179 mg (1 mmol) とジイソプロピルエチルアミン 523 μ l (3 mmol) を 8 ml のジクロロメタンに加え攪拌し、これにヒドラジノ酢酸エチルエステル塩酸塩 155 mg (1 mmol) を加えて 96 時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮後、酢酸エチルと 30% 酢酸で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出し有機層をあわせて、水

、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られた固形物を酢酸エチル：メタノール：酢酸＝190：10：0.8の混合溶液を加えて、得られた不溶物を乾燥したところ目的物を132m（収率53%）得た。

【0431】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 4.46 (s, 2H)、5.47 (s, 2H)、7.46 (d, 2H, J =8Hz)、8.04 (d, 2H, J =8Hz)

LC/MS

M^+ = 251.26 (0.95 min).

【0432】

2) 3-(4-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

上記1)で合成した1-アミノ-3-(4-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン50mg (0.2mmol)と参考合成例1の1)で合成した1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド55mg (0.22mmol)をエタノール10ml及びメタノール5mlの混合液に加えて96時間室温撹拌した。生成した不溶物をろ過することで目的物を黄色固形物として87mg（収率85%）で得た。

【0433】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.24 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.50 (s, 3H)、4.75 (s, 2H)、7.21 (d, 1H, J =8Hz)、7.40-7.70 (m, 4H)、8.08 (d, 2H, J =8.8Hz)、8.14 (br s, 1H)

LC/MS

M^+ = 463.51 (2.76 min).

【0434】

以下に合成例化合物の構造式を示す。

【0435】

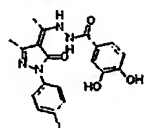
<p>合成例1</p>	<p>合成例2</p>	<p>合成例3</p>	<p>合成例4</p>
<p>合成例5</p>	<p>合成例6</p>	<p>合成例7</p>	<p>合成例8</p>
<p>合成例9</p>	<p>合成例10</p>	<p>合成例11</p>	<p>合成例12</p>
<p>合成例13</p>	<p>合成例14</p>	<p>合成例15</p>	<p>合成例16</p>
<p>合成例17</p>	<p>合成例18</p>	<p>合成例19</p>	<p>合成例20</p>

<p>合成例21</p>	<p>合成例22</p>	<p>合成例23</p>	<p>合成例24</p>
<p>合成例25</p>	<p>合成例26</p>	<p>合成例27</p>	<p>合成例28</p>
<p>合成例29</p>	<p>合成例30</p>	<p>合成例31</p>	<p>合成例32</p>
<p>合成例33</p>	<p>合成例34</p>	<p>合成例35</p>	<p>合成例36</p>
<p>合成例37</p>	<p>合成例38</p>	<p>合成例39</p>	<p>合成例40</p>

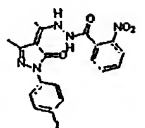
出証特 2 0 0 3 - 3 1 0 3 2 9 4

【化 20】

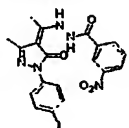
合成例41



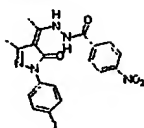
合成例42



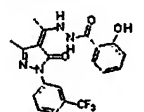
合成例43



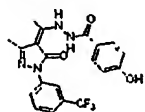
合成例44



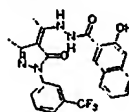
合成例45



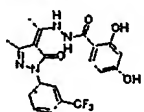
合成例46



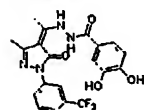
合成例47



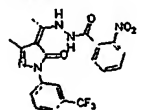
合成例48



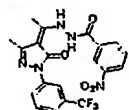
合成例49



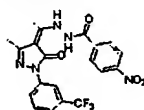
合成例50



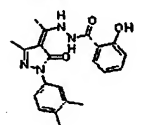
合成例51



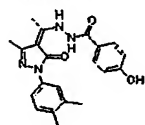
合成例52



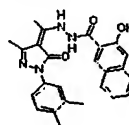
合成例53



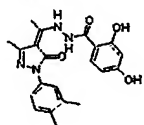
合成例54



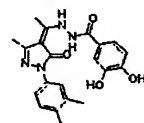
合成例55



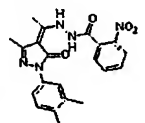
合成例56



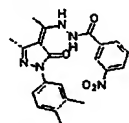
合成例57



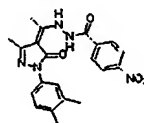
合成例58



合成例59



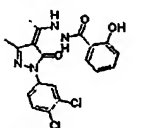
合成例60



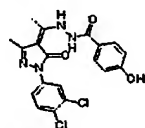
【0438】

【化 21】

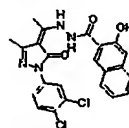
合成例61



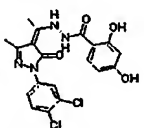
合成例62



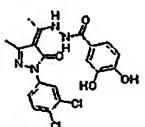
合成例63



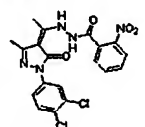
合成例64



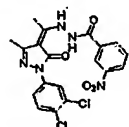
合成例65



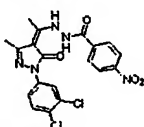
合成例66



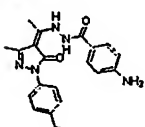
合成例67



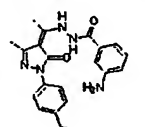
合成例68



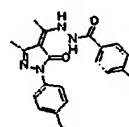
合成例69



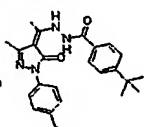
合成例70



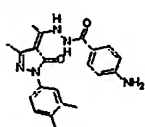
合成例71



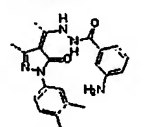
合成例72



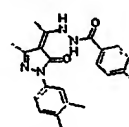
合成例73



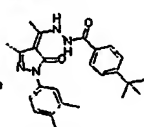
合成例74



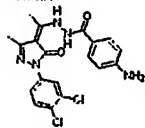
合成例75



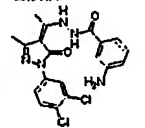
合成例76



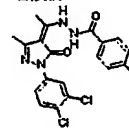
合成例77



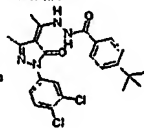
合成例78



合成例79

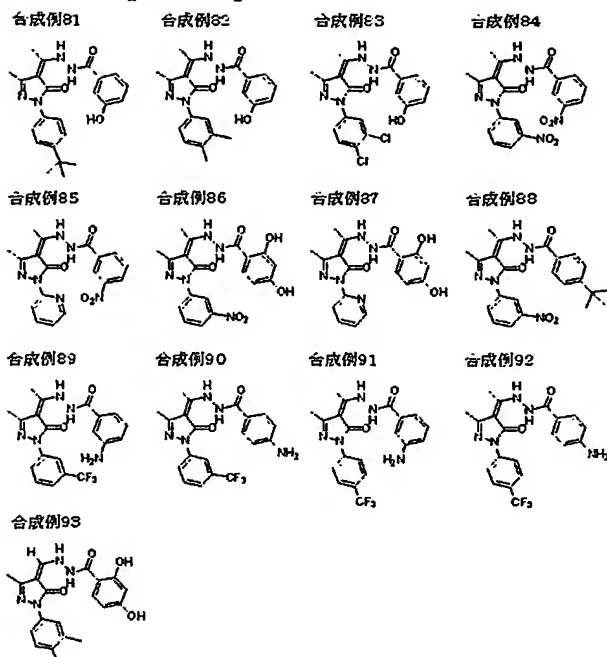


合成例80



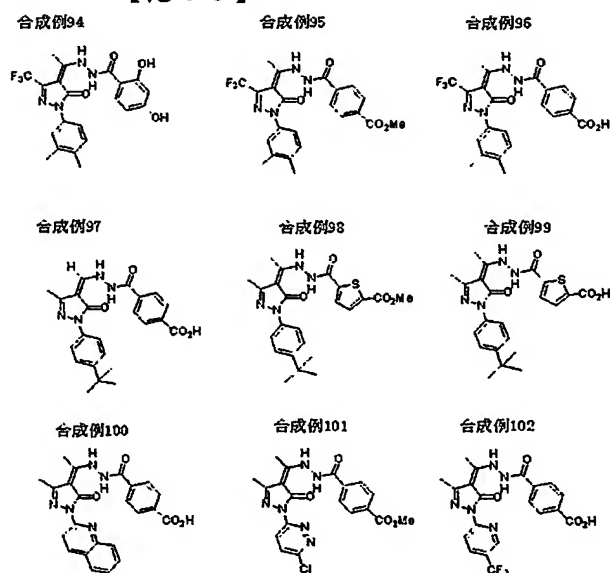
【0439】

【化 2 2】



【0 4 4 0】

【化 2 3】



【0 4 4 1】

試験例 1 トロンボポエチン (TP0) 依存性細胞株の増殖促進活性 (1)

本発明化合物である合成例 56 の化合物のトロンボポエチン (TP0) レセプター応答性を、ヒト白血病細胞株 UT7/EP0-m p l を用いて測定した。

【0 4 4 2】

(1) 細胞及び培養

細胞株 UT7/EP0-m p l は小松らの方法 (J. Biol. Chem, 272:7259-7263 (1997)) により、cytomegalovirus プロモーター制御下にてヒトトロンボポエチンレセプター (c-m p l) 発現を誘導するベクターをヒト白血病細胞株 UT7/EP0 に導入した安定形質転換細胞株であり、トロンボポエチンに応答して増殖反応を示す。なお、その親株である UT7/EP0 細胞はトロンボポエチンに応答性を示さない。上記 2 種の細胞は 10% 牛血清 (TRACE SCIENTIFIC) を含む IMDM 培地 (GIBCO) 中で、CO₂ インキュベーター (5% CO₂, 37℃) を用いて継代培養した。

【0443】

(2) MTT法による細胞増殖の測定

上記継代培養細胞をPBSで2回洗浄後、細胞濃度が 6×10^4 個/mlとなるように10%牛血清を含むIMDM培地に懸濁し、この懸濁液 $100 \mu\text{l}$ を組織培養用96穴プレート(CORNING)に移した。さらに、別途DMSO中に溶解した合成例56の化合物を10%牛血清を含むIMDM培地にて100倍希釈した後、上記細胞懸濁液に $20 \mu\text{l}$ ずつ添加した。引き続き、本細胞懸濁液をCO₂インキュベーター(5%CO₂、37℃)中にて4日間培養した。細胞増殖はモスマンらの方法(J. Immunological Methods, 65:55-63 (1983))に準じて測定した。すなわち、各穴に $10 \mu\text{l}$ の5mg/ml MTT試薬(SIGMA)を添加し、37℃にて4時間加温した。生成したホルマザン色素を各穴当たり $150 \mu\text{l}$ のイソプロパノール/0.1M-HCl溶液にて溶解した後、96穴マイクロプレートリーダー(BIO-RAD、M450)を用いて550nmの吸光度を測定した。UT7/EPO-mpl細胞を用いた時の結果を図1に示した。また、トロンボポエチンレセプターが発現していないUT7/EPO細胞を用いた時の結果を図2に示した。

【0444】

図1に示したように、トロンボポエチン応答性細胞株UT7/EPO-mplの増殖は合成例56の化合物により濃度依存的に促進された。図2に示したように、本化合物は上記細胞の親株であるUT7/EPOの増殖には影響を及ぼさなかった。

【0445】

試験例2 トロンボポエチンレセプターシグナル伝達活性

本発明化合物である合成例56の化合物のトロンボポエチンレセプターシグナル伝達活性を、小松らの方法(Blood, 87:4552-4560 (1996))に準じて測定した。ヒト白血病細胞株UT7/EPO-mplをPBSで3回洗浄後、細胞濃度が 9×10^5 個/mlとなるように10%牛血清(TRACE SCIENTIFIC)を含むIMDM培地(GIBCO)に懸濁し、CO₂インキュベーター(5%CO₂、37℃)中にて18時間培養した。本細胞懸濁液2ml(7×10^6 個/ml)に終濃度30ng/mlのトロンボポエチンあるいは別途DMSO中に溶解した終濃度1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の合成例56の化合物を添加し、37℃にて1~15分加温した後、細胞を1.4mlのTNEバッファー[20mM Tris-HCl(pH7.4), 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1% Triton X-100, 1mM PMSF, 1mM Na₃VO₄, 1/400希釈 Protease inhibitor cocktail(SIGMA)]にて溶解した。溶解液を遠心後、上清を各種シグナル伝達に関与する蛋白質に対する抗体[anti-STAT3 (SANTACRUZ BIOTECHNOLOGY)、anti-STAT5A (UPSTATE BIOTECHNOLOGY)]及びプロテインGセファロース(PHARMACIA)を用いて免疫沈降した。引き続き蛋白質をサンプルバッファーにて変性し、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動(7.5%)にて分離した。これを100V、1時間の条件にてPVDF膜(ATTO、0.2 μm)に転写し、アルカリフォスファターゼを標識した抗リン酸化チロシン抗体(RC20、TRANSDUCTION LABORATORIES)を用いてチロシンリン酸化された蛋白質を検出した。発色には150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のNBT(BIO-RAD)及び300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のBCIP(BIO-RAD)を用いた。その結果を第7表に示す。

【0446】

第7表

	DMSO	合成例56の化合物	トロンボポエチン
STAT 3	—	+	+
STAT 5A	—	+	+

【0447】

試験例3

試験例1の方法に従い以下の合成例化合物を試験し、10ngのTPOにおけるヒト白血病細胞株UT7/EPO-mplの増殖率を100%としたときの化合物の最大細胞増殖率(Efficacy)及

び個々の化合物の最大細胞増殖の50%の増殖率を与える化合物濃度 (EC₅₀) の結果を第8表に示す。(表中、「-」は、Efficacy検出限界以下のため、算出できないことを表す。)

【0448】

第8表

合成例 No.	Efficacy (%)	EC ₅₀ (ng/ml)
1	74	7.4
2	89	6.3
3	82	15
4	53	15
5	86	3.4
6	64	7.4
7	99	2.2
8	52	31
9	90	5.1
10	78	20
11	83	2.0
12	100	76
13	99	280
14	91	72
15	109	23
16	58	61
17	73	79
18	94	55
19	100	14
20	91	38
21	39	290
22	50	190
23	129	28
24	89	7.2
25	54	200
26	78	2.9
27	75	5.6
28	99	37
29	67	230
30	106	19
31	63	5.2
32	90	37
33	96	1.1
34	99	5.2
35	99	34
36	97	59
37	63	140
38	93	36
39	97	28
40	37	250
41	115	32

4 2	7 1	2 5 0
4 3	8 7	8 3
4 4	2 6	2 5 0
4 5	7 4	3 0
4 6	8 2	1 5
4 7	4 8	1 9 0
4 8	6 2	8. 0
4 9	6 2	9. 1
5 0	8 9	3 7
5 1	7 3	3 3
5 2	2 2	1 2 0
5 3	1 2 0	1 2
5 4	6 1	7. 5
5 5	5 3	2 2 0
5 6	9 6	1. 1
5 7	9 7	5. 9
5 8	1 1 0	3 2
5 9	8 2	2 4
6 0	6 2	1 0 0
6 1	9 1	2 9
6 2	5 7	6. 4
6 3	2 1	1 9 0
6 4	7 4	7. 7
6 5	7 0	8. 9
6 6	1 3 3	3 3
6 7	8 0	3 3
6 8	2 6	2 1 0
6 9	8 9	5. 7
7 0	8 7	2 3
7 1	8 9	6 9
7 2	8 8	7 5
7 3	8 4	1 0
7 4	7 7	2 5
7 5	8 9	6 3
7 6	7 9	4 6
7 7	7 8	5. 1
7 8	6 9	1 5
7 9	8 1	1 6 0
8 0	7 1	6 4 0
8 1	8 4	7. 2
8 2	8 4	2 6
8 3	7 8	6. 1
8 4	1 0 9	1 3 0
8 6	1 0 5	2 1
8 7	7 1	6 0 0
8 8	7 0	1 3 0
8 9	6 8	3 9
9 0	7 6	2 1
9 1	8 1	2 4
9 2	8 2	5. 5

9 3	8 4	4 . 3
参考合成例 1	7	—
参考合成例 2	1 2	—
参考合成例 3	7	—
参考合成例 4	6 7	1 4 0 0

【0449】

試験例 4

試験例 1 の方法に従って、本発明の合成例 5 6 の化合物とスミスクライン ビーチャム (SmithklineBeecham Corp) より出願されている特許の国際公開公報W001-34585号に記載の化合物 (参考合成例 1 ~ 4) を試験した結果を図 3 に示した。

【0450】

試験例 5 トロンボポエチン (TPO) 依存性細胞株の増殖促進活性 (2)

ヒト白血病細胞株UT7/EPO-mplをPBSで2回洗浄後、細胞濃度が 6×10^4 個/mlとなるように10%牛血清を含むIMDM培地に懸濁し、この懸濁液100 μ lを組織培養用96穴プレート (CORNING) に移した。さらに、別途DMSO中に溶解した以下の合成例の化合物を10%牛血清を含むIMDM培地にて83倍希釈した後、上記細胞懸濁液に20 μ lずつ添加した。引き続き、本細胞懸濁液をCO₂インキュベーター (5%CO₂、37℃) 中にて4日間培養した。細胞増殖はWST-8試薬 (岸田化学) を用い、添付の説明書に従って測定した。すなわち、各穴に10 μ lの5mMのWST-8試薬溶液を添加し、37℃にて4時間加温した。生成したホルマザン色素は96穴マイクロプレートリーダー (日本モレキュラーデバイス、Spectramax190) を用いて450nmの吸光度を測定した。10 ng/mlのTPOにおけるヒト白血病細胞株UT7/EPO-mplの増殖率を100%としたときの50%増殖率を与える化合物濃度 (EC₅₀T) および化合物の最大細胞増殖率 (Efficacy) の結果を第9表に示す。

【0451】

第9表

合成例 No.	Efficacy (%)	EC ₅₀ T (ng/ml)
9 4	9 5	3 . 3
9 5	7 1	5 2
9 6	9 3	3 . 3
9 7	9 4	2 5
9 8	9 6	3 1
9 9	1 1 0	3 . 9
1 0 0	1 0 7	5 9
1 0 1	1 0 0	1 8
1 0 2	9 7	6 9

【0452】

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する

成分	式 (1) で表される化合物	1 0 m g
	乳糖	7 0 0 m g
	コーンスターチ	2 7 4 m g
	H P C - L	1 6 m g
		1 0 0 0 m g

式 (1) で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキ

シプロピルセルロース (HPC-L) 水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5～1mm）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で篩過し顆粒剤を得る。

【0453】

製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	10mg
	乳糖	79mg
	コーンスターチ	10mg
	ステアリン酸マグネシウム	1mg
		100mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する

【0454】

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	15mg
	乳糖	90mg
	コーンスターチ	42mg
	HPC-L	3mg
		150mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で篩過し整粒し、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0455】

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
	CMC-Na	15mg
		150mg

式(1)で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

【0456】

製剤例 5

静脈用製剤は次のように製造する。

式(1)で表される化合物	100mg
飽和脂肪酸グルセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

【産業上の利用可能性】

【0457】

本発明化合物は、トロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を示すため、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬、特に、血

小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤や血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進することで治療予防できる病態に対する薬剤として用いることができ、医薬品として有用である。

【図面の簡単な説明】

【 0 4 5 8 】

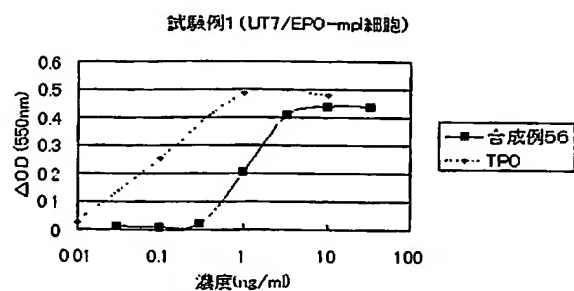
【図 1】本発明化合物（合成例 5 6）による UT7/EP0-m p 1 細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

【図 2】本発明化合物（合成例 5 6）による UT7/EP0細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

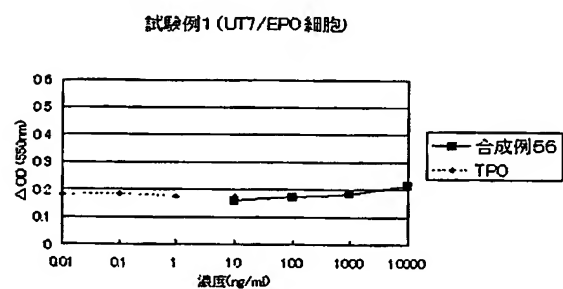
【図 3】本発明化合物（合成例 5 6）と先行発明化合物（参考合成例 1～4）による UT7/EP0-m p 1 細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

【書類名】 図面

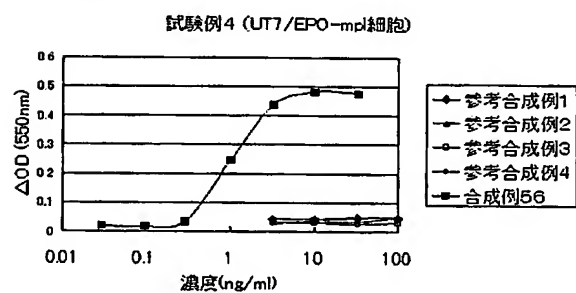
【図 1】



【図 2】



【図 3】



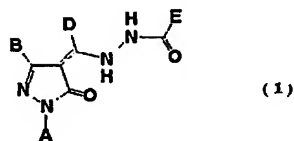
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬を提供する。

【解決手段】 式(1)

【化1】



[式中、AはC₂₋₁₄アリール基を意味し、Bは、水素、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、Dは、水素、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、EはC₂₋₁₄アリール基を意味する。]で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤。

【選択図】 なし

特願 2003-278811

出願人履歴情報

識別番号

[000003986]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

氏 名

日産化学工業株式会社